

Aus der
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin
Abteilung Kardiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christoph A. Nienaber

**Einfluss regelmäßigen Ausdauertrainings auf die Entwicklung einer
chronischen Niereninsuffizienz bei kardialer Dysfunktion:
Veränderungen der Nierendurchblutung vermittelt durch
 α_1 -adrenerge Rezeptoren**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von
Carolin Pügge
geb. am 31.01.1989 in Gardelegen
aus Rostock

Rostock, den 15.01.2015

Gutachter:

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Christoph Nienaber – Universität Rostock, Abteilung für Kardiologie
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Drewelow – Universität Rostock, Zentrum für Pharmakologie und Toxikologie
3. Gutachter: Prof. Dr. med. Olaf Grisk – Universität Greifswald, Institut für Physiologie

Datum der Einreichung: 16.01.2015

Datum der Verteidigung: 25.11.2015

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
1.1 Chronische Herzinsuffizienz.....	1
1.2 Kardi-renales Syndrom	2
1.2.1 Definition und Bedeutung des kardi-renalen Syndroms	2
1.2.2 Pathophysiologie des kardi-renalen Syndroms	3
1.2.3 Medikamentöse Therapie des kardi-renalen Syndroms	4
1.2.4 Regelmäßiges Ausdauertraining bei Patienten mit kardi-renalem Syndrom.....	6
1.3 Fragestellung der aktuellen Studie	7
2 Material und Methoden	8
2.1 Tiere, Operationen und Modell der Herzinsuffizienz	8
2.1.1 Tiere und Tierhaltung.....	8
2.1.2 Operationen	8
2.1.2.1 Materialien.....	8
2.1.2.2 Medikamente.....	9
2.1.2.3 Durchführung der thorakalen Operation	9
2.1.2.4 Durchführung der renalen Operation	10
2.1.3 Modell der chronischen Herzinsuffizienz.....	11
2.2 Durchführung des Ausdauertrainings.....	11
2.3 Durchführung der Experimente	12
2.3.1 Gruppeneinteilung der Tiere.....	12
2.3.2 Experimentelles Protokoll	13
2.3.3 Bestimmung der hämodynamischen Ruheparameter	14
2.3.4 Akute Kurzzeitbelastung auf dem Laufband	14
2.3.5 Akute Hypoxie.....	15
2.4 Echokardiografie	15
2.5 Einschläferung der Tiere	16
2.6 Bestimmung des Noradrenalingehalts des Nierenkortex	16

2.7 Preparation der Mikrogefäße im Nierenkortex	16
2.8 Western Blot Analyse	17
2.9 Datenermittlung und statistische Auswertung	17
3 Ergebnisse.....	18
3.1 Echokardiografie-Ergebnisse und Herzgewicht-Bestimmungen	18
3.2 Bestimmung des Ausdauertrainingseffektes.....	19
3.3 Bestimmung des Noradrenalingehaltes der Nieren.....	20
3.4 Bestimmung der hämodynamischen Ruheparameter	21
3.5 Veränderungen während einer akuten Kurzzeitbelastung auf dem Laufband	23
3.6 Veränderungen während akuter Hypoxie	29
3.6.1 Veränderungen während akuter Hypoxie ohne medikamentöse Vorbehandlung.....	29
3.6.2 Veränderungen während akuter Hypoxie nach α_1 -adrenerger Blockade	36
3.7 Bestimmung der α_{1A} -Rezeptordichte im Nierenkortex	42
4 Diskussion	43
4.1 Modell der chronischen Herzinsuffizienz.....	43
4.2 Entwicklung einer chron. Niereninsuffizienz bei kardialer Dysfunktion.....	44
4.3 Mediatoren der akuten Vasokonstriktion im Nierenkortex	47
4.4 Ausdauertraining als Therapieoption des kardioresenalen Syndroms.....	49
4.4.1 Bedeutung des regelmäßigen Ausdauertrainings bei chron. Herzinsuffizienz	49
4.4.2 Modell des regelmäßigen Ausdauertrainings.....	50
4.4.3 Kardiovaskuläre Mechanismen der positiven Effekte des Ausdauertrainings	50
4.4.3.1 Kardiale Veränderungen im herzgesunden Zustand	50
4.4.3.2 Vaskuläre Veränderungen im herzgesunden Zustand.....	52
4.4.3.3 Kardiale Veränderungen im herzinsuffizienten Zustand.....	52
4.4.3.4 Vaskuläre Veränderungen im herzinsuffizienten Zustand	54
4.4.4 Von der Theorie zur Praxis.....	56
5 Zusammenfassung.....	58

6 Literaturverzeichnis	60
7 Thesen	70
8 Anhang	72

Abkürzungen

A.	Arteria
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ADMA	Asymmetrisches Dimethylarginin
ANP	Atrial Natriuretic Peptide
AT	Ausdauertraining
AT ₁ R	Angiotensin Rezeptor Typ 1
BNP	B-type Natriuretic Peptide
CHI	Chronische Herzinsuffizienz
DnX	Denervation
EF	Ejection Fraction
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
eNOS	Endotheliale NO-Synthase
FS	Fractional Shortening
GDF	Growth Differentiation Factor
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HBSS	Hank's Balanced Salt Solution
HF	Herzfrequenz
ICR	Interkostalraum
IGF-1	Insulin-like Growth Factor-1
IL	Interleukin
i.m.	Intramuskulär

i.v.	Intravenös
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzkrankheit
KIM-1	Kidney Injury Molecule-1
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDS	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck
MR-proADM	Mid-Regional pro Adrenomedullin
MR-proANP	Mid-Regional pro Atrial Natriuretic Peptide
MRT	Magnetresonanztomografie
NA	Noradrenalin
NAG	N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase
NGAL	Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin
NO	Nitric Oxide
NYHA	New York Heart Association
PI3K	Phosphoinositid-3-Kinase
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RBF	Renaler Blutfluss
RGL	Renale Gefäßleitfähigkeit
ROS	Reactive Oxygen Species

RSNA	Renale sympathische Nervenaktivität
s.c.	Subcutan
TIMP-1	Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase-1
TNF	Tumornekrosefaktor
WHO	World Health Organization
ZVD	Zentraler Venendruck

1 Einleitung

1.1 Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische Herzinsuffizienz (CHI) wurde 1995 von der WHO (World Health Organization) als Zustand definiert, bei welchem das Herz nicht mehr in der Lage ist, den Organismus mit ausreichend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen, um den Stoffwechsel unter Ruhe- oder Belastungsbedingungen aufrecht zu erhalten [1]. In den Leitlinien der Heart Failure Society of America von 2010 wurde die CHI eher als ein Syndrom beschrieben, welches neben der kardialen Dysfunktion auch andere Faktoren wie die Gefäßsteifigkeit, Dyssynchronie und Veränderungen im Natriumhaushalt mit einschließt [2].

Nach klinischen Gesichtspunkten wird die CHI mit typischen Symptomen wie Dyspnoe, Müdigkeit und Flüssigkeitsretention assoziiert [3]. Neben der körperlichen Untersuchung werden die Echokardiografie, das konventionelle Röntgen sowie die MRT zur Diagnostik eingesetzt. Hinweise bei der Feststellung einer CHI können auch bekannte Biomarker wie beispielsweise das B-type Natriuretic Peptide (BNP) oder N-terminale proBNP geben [4]. Kürzlich sind außerdem weitere Biomarker entdeckt worden, von welchen sich in der Zukunft weitere Erleichterung bei der Diagnostik erhofft wird. Hierzu gehören unter anderem das Mid-Regional pro Atrial Natriuretic Peptide (MR-proANP), Mid-Regional pro Adrenomedullin (MR-proADM) oder der Growth Differentiation Factor (GDF)-15 [4].

Herz-Kreislauferkrankungen stellen mit einem Anteil von 47% und einer Anzahl von über 4 Millionen Todesfällen pro Jahr die wesentliche Todesursache in Europa dar [5]. Von allen Todesfällen aus dem Bereich der Herz-Kreislauferkrankungen gehen etwa 35% auf eine CHI zurück [6]. Schätzungen zufolge sind in Europa mehr als 10 Millionen Patienten an einer CHI erkrankt [3]. Erkrankungshäufigkeiten sind dabei stark altersabhängig. Bei der Framingham-Studie von 1993 stieg die Prävalenz bei Männern von 8/1.000 im Alter von 50 bis 59 Jahren auf 66/1.000 im Alter von 80 bis 89 Jahren [7].

Die CHI ist meist multifaktoriell bedingt. Als Hauptursachen werden die koronare Herzkrankheit (KHK) sowie die Hypertension angegeben [8][9]; weiterhin wird die

Entstehung einer CHI mit Klappenerkrankungen [10], Diabetes mellitus [10], Vorhofflimmern [11] sowie idiopathischer und alkoholischer Kardiomyopathie [9] assoziiert. Pathophysiologisch liegen der CHI in 80-90% der Fälle Ventrikelfunktionsstörungen zugrunde [3]. Bei der systolischen CHI findet man eine verminderte Auswurfraction (ejection fraction = EF), welche auf einer Kontraktionsstörung des Myokards oder einer erhöhten Ventrikelwandspannung basiert. Bei der diastolischen CHI liegt keine deutliche Veränderung der EF vor, jedoch ist die Compliance vermindert. Etwa 40% der Patienten mit Ventrikelfunktionsstörung fallen in letzteren genannten Bereich, wobei die Prognose unabhängig von der systolischen Dysfunktion bei allen Patienten ähnlich ausfällt [12].

Untersuchungsschwerpunkt dieser Studie ist die systolische CHI. Insbesondere bei diesem klinischen Bild sind Veränderungen im Krankheitsverlauf einem systematischen Kompensationsversuch des Körpers zuzuordnen. Bedingt durch das veränderte Herz-Minuten-Volumen kommt es zu einer Aktivierung des autonomen Nervensystems und Veränderungen des peripheren Gefäßwiderstandes. Beide Faktoren führen wiederum zu einer Reaktionskette in der Aktivierung neurohumoraler Systeme. Zum einen wird bei diesen Überlegungen ersichtlich, dass die Beschreibung der CHI als Syndrom durchaus gerechtfertigt ist. Zum anderen lässt sich aus den Veränderungen leicht erkennen, dass es bei einer Progredienz der CHI häufig zu einer Mitbeteiligung anderer Organe kommt.

1.2 Kardiorenales Syndrom

1.2.1 Definition und Bedeutung des kardiorenenalen Syndroms

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass die Nierenfunktion ein ungünstiger prognostischer Indikator für das Überleben und den funktionalen Zustand bei CHI ist [13][14][15]. Des Weiteren haben Patienten im Zustand des chronischen Nierenversagens ein stark gesteigertes Risiko einen Myokardinfarkt oder kardiovaskulär bedingten Tod zu erleiden [16]. Bedingt durch jene vielseitig beschriebenen Interaktionen zwischen beiden Organen hat sich der Begriff „kardiorenales Syndrom“ entwickelt und wurde in einer Konsensus-Konferenz der Acute Dialysis Quality Initiative wie folgt definiert: „Störung des Herzens oder der Nieren, bei welcher die akute oder chronische Dysfunktion des einen Organs die akute oder chronische Dysfunktion des anderen Organs auslöst“ [17].

Entsprechend der Definition werden fünf Typen des kardiorenenalen Syndroms beschrieben, wobei zwischen primärem und sekundärem Geschehen, akutem und chronischem Ereignis sowie renalem oder kardialen Ursprung der Erkrankung unterschieden wird [18]. Durch die hohe Rate an Patienten mit CHI spielt der Typ 2 des kardiorenenalen Syndroms (chronische Erkrankung kardialen Ursprungs) eine besondere Rolle im Klinikalltag und ist auch Gegenstand dieser Arbeit.

Daten aus der ADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry)-Studie geben an, dass 63,3% der evaluierten Patienten mit CHI Zeichen einer chronischen Niereninsuffizienz aufzeigten [19]. Dies hatte eine höhere Gesamtmortalitätsrate sowie Mortalitätsrate an kardiovaskulären Ereignissen zur Folge. Ein gesteigertes Risiko besteht laut einer Analyse von Dries et al. bereits bei einer geschätzten Kreatinin-Clearance von 60 bis zu 70 ml/min [20]. Man geht bisher davon aus, dass eine Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) mit einer höheren Rate an unerwünschten Ereignissen einhergeht als eine niedrige GFR per se [15].

Diese Daten legen nahe, dass eine frühe Diagnose einer renalen Dysfunktion bei CHI überaus bedeutsam für die Patienten ist. Jedoch treten Symptome erst im späten Stadium der Erkrankung auf. Biomarker wie Kreatinin oder neuerdings auch Cystatin C sind daher von besonderer Wichtigkeit. Neuere Untersuchungen legen außerdem den Einsatz weiterer Marker nahe, welche sich in der Klinik jedoch noch durchsetzen müssen. Hierzu gehören unter anderem das Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL), das Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) oder die N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) sowie Interleukin-18 (IL-18) im Urin [21].

1.2.2 Pathophysiologie des kardiorenenalen Syndroms

Die genauen Mechanismen der Entstehung des kardiorenenalen Syndroms Typ 2 sind Gegenstand vieler aktueller Forschungen und werden im Einzelnen im Diskussionsteil dieser Arbeit erläutert. Allgemein gilt jedoch, dass neben der sogenannten „Low-Flow“-Hypothese [22] die Aktivierung verschiedener neurohumoraler Systeme eine wichtige Rolle spielt. Zentraler Punkt ist dabei oftmals die Veränderung des renalen Blutflusses (RBF). Bereits bei normalem Gesundheitszustand können akute körperliche

Belastungen eine kurzfristige Verminderung der Nierendurchblutung bewirken, welche bei kardialer Dysfunktion noch verstärkt zu sein scheint [23]. Millard et al. eruierten aus ihren Untersuchungen einen bedeutenden Anteil des sympathischen Nervensystems an dieser akuten Vasokonstriktion, zeigten jedoch ebenfalls einen Beitrag von zirkulierenden Katecholaminen auf [24].

Zu klären bleibt hingegen, welche Rezeptoren und Transmitter für die Signalübertragung eine Rolle spielen. Für vasokonstriktorische Reaktionen in Ruhesituationen scheint der α_1 -adrenerge Rezeptor bedeutend zu sein [25]. Ebenfalls konnten Beiträge von Neuropeptid Y und Endothelin 1 aufgezeigt werden [26][27]. Fraglich bleibt weiterhin, welche Mediatoren die akute Vasokonstriktion während Stresssituationen bedingen.

1.2.3 Medikamentöse Therapie des kardierenalen Syndroms

Die Therapie des kardierenalen Syndroms erweist sich bislang als eine Herausforderung, da bei den meisten Studien zur Behandlung von Patienten mit CHI die renale Dysfunktion als Ausschlusskriterium galt, und somit eindeutige, randomisierte Ergebnisse fehlen. Zusätzlich bleibt dem Arzt oft keine andere Wahl als sich gegenseitig negativ beeinflussende Therapieoptionen zu wählen. Im Folgenden werden die geläufigsten Medikamente samt ihrer negativen Aspekte angerissen betrachtet, um die Problematik der Therapie aufzuzeigen.

Eine übergeordnete Rolle bei der Therapie herzinsuffizienter Patienten nehmen ACE (Angiotensin Converting Enzyme)-Inhibitoren ein, da sie entsprechend der SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction)-Studie die Mortalitätsrate relevant senken [28]. Jedoch konnte im CONSENSUS (Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study)-Trial gezeigt werden, dass ACE-Inhibitoren zu einem Kreatinin-Anstieg im Serum führen [29], was bei Patienten mit einem kardierenalen Syndrom Diskussionen veranlasst.

Bei einer Prognose verbessernden Therapie kommen meist zusätzlich Beta-Blocker zum Einsatz. Auch für diese Pharmaka konnte ein positiver Effekt auf die Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Patienten mit CHI nachgewiesen werden [30]. Einige Beta-Blocker sind jedoch relativ kontraindiziert bei chronischer Nierenschädigung. Insbesondere nicht-

selektive Beta-Blocker wie Propranolol haben einen starken Einfluss auf die renale Durchblutung, da sie das Herz-Minuten-Volumen und den renalen Perfusionsdruck vermindern. Hierdurch kommt es zu einer reflektorischen Aktivierung der α_1 -vermittelten Vasokonstriktion bei gleichzeitiger Blockade der β_2 -vermittelten Vasodilatation [31]. Epstein et al. zeigten in ihrer Studie eine daraus folgende Minderung der GFR bei chronischem Einsatz von Propranolol [32].

Die dritte wichtige Gruppe von Pharmaka ist jene der Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten. Insbesondere Spironolacton und Eplerenon sind heutzutage häufige Bestandteile der Therapie von herzinsuffizienten Patienten. Jedoch steigern jene Medikamente bei niereninsuffizienten Personen insbesondere in Kombination mit einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) das Risiko einer Hospitalisierung sowie die Mortalitätsrate durch eine Hyperkaliämie [33].

Ein weiterer Pfeiler der Therapie des kardiorenenalen Syndroms ist der Einsatz von Diuretika. Während der Gebrauch dieser zu einer schnellen kurzzeitigen Behebung der Volumenbelastung und damit Minderung der akuten Symptomatik führt, kommt es langfristig auch zu negativen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System. Jene sind in der Aktivierung neurohumoraler Mediatoren und dadurch indirekter Verschlechterung der linksventrikulären Funktion begründet [34]. Zusätzlich legen Studien nahe, dass eine aggressive Diurese zu einer Minderung der Nierenleistung führt, insbesondere bei gleichzeitiger Gabe von ACE-Inhibitoren [35].

Als alternative Therapieoption kommen Vasodilatoren wie Nitroglycerin oder Nesiritid, ein in den USA zugelassenes rekombinantes humanes BNP, in Frage [34]. Während ein symptomatischer Nutzen dieser Medikamente generell angenommen wird, bleibt eine sich erhoffte Verbesserung der Nierenleistung jedoch Thema von Diskussionen [36].

Obwohl jene Pharmaka selbstverständlich unverzichtbar für die Therapie des kardiorenenalen Syndroms sind, so kann dennoch in den meisten Fällen kein vollständig zufriedenstellendes Ergebnis erzielt werden.

1.2.4 Regelmäßiges Ausdauertraining bei Patienten mit kardiorenalem Syndrom

Die oben dargelegte Diskussion der pharmakologischen Therapie legt nahe, dass begleitende Optionen auf nicht-medikamentöser Grundlage sinnvoll sind. So sollten die Patienten aufgefordert werden, auf ihre tägliche Salz- und Flüssigkeitsaufnahme zu achten. Allgemein gilt, dass der Salzgehalt aller Nahrungsmittel moderat auf $\leq 2\text{g}$ pro Tag und die Flüssigkeitszufuhr auf 1000 bis 1500 ml zu beschränken ist [34]. Andere Empfehlungen legen nahe, das Rauchen einzustellen bzw. den Alkoholkonsum zu limitieren [37].

Ein zunehmend aktuelleres Thema ist das Betreiben von regelmäßigem Ausdauersport bei herzkranken Patienten. Mehrere Studien konnten positive Effekte insbesondere im Hinblick auf die vom Patienten empfundene Lebensqualität sowie die Mortalität nachweisen [38][39]. Obwohl gleichsam viele Verbesserungen des Metabolismus [40] sowie der Herzfunktion [41] nach regelmäßigem Ausdauertraining (AT) bei Patienten mit kardialer Dysfunktion nachgewiesen wurden, so scheint es die größten Veränderungen im Gefäßsystem auf neurohumoraler Basis bzw. auf Grundlage der Endothelfunktion zu geben. Im Genauen soll dieses Thema in der Diskussion dieser Arbeit betrachtet werden.

Einer der grundlegenden Mechanismen für die Effekte nach regelmäßiger sportlicher Aktivität ist die Minderung der zentralen sympathischen Nervenaktivität [42], welche im Bereich vieler Organe von entscheidender Bedeutung für die Krankheitsentstehung ist. Zusätzlich wurden im Zustand der CHI verstärkte sympathische Aktivität zu verschiedenen arteriellen Strombahnen nachgewiesen, welche durch kontrollierte sportliche Betätigung vermindert werden kann [43][44]. Unser Labor zeigte beispielsweise eine normalisierte renale sympathische Nervenaktivität (RSNA) bei Kaninchen mit CHI nach AT [45].

Genaue Studien, welche die Auswirkungen von regelmäßiger sportlicher Aktivität auf den RBF untersuchen, fehlen jedoch. Weiterhin bleibt zu klären, welche Mechanismen den Effekten des AT zugrunde liegen. Jedzjowski und Delorey konnten kürzlich eine verstärkte funktionelle Sympatholyse über einen NO-abhängigen Weg demonstrieren [46]. Weiterhin wurden bislang eine verminderte vaskuläre Sensitivität auf Noradrenalin [47] sowie eine veränderte alpha-adrenerge Reaktionsantwort [48] nach Absolvierung

eines AT-Protokolls beschrieben. Veränderungen im Rahmen von Erkrankungen mit verstärktem sympathischem Tonus, wie er bei der CHI vorliegt, sind hingegen insbesondere im Hinblick auf das renale Gefäßsystem noch weitestgehend unbekannt.

1.3 Fragestellung der aktuellen Studie

In der aktuellen Studie wurden die Auswirkungen von sportlicher Aktivität auf die renale Hämodynamik bei Kaninchen der Rasse „Weiße Neuseeländer“ mit CHI untersucht. Jene kardiale Schwäche wurde als systolische CHI durch eine induzierte Tachykardie hervorgerufen. In unseren Untersuchungen war zu klären, welche Veränderungen des renalen RBF und der renalen Gefäßleitfähigkeit (RGL) im Ruhezustand sowie während akuter Kurzzeitbelastungen im trainierten im Vergleich zum untrainierten Zustand auftreten. Als akute sympatho-exzitatorische Stressoren wurden eine akute Kurzzeitbelastung auf dem Laufband sowie eine akute Hypoxie-Intervention gewählt. Um die Mechanismen zum einen der vasokonstriktorisches Reaktionen und zum anderen der Effekte des AT genauer bestimmen zu können, wurde eine Gruppe der Tiere vor den Untersuchungen einer operativen renalen Denervation (DnX) unterzogen. Zusätzlich erhielt zum gleichen Zweck eine Gruppe von Kaninchen mit intaktem renalen Nervensystem eine α_1 -Rezeptor-Blockade vor der akuten Hypoxie. Schlussendlich wurde das Gefäßsystem des Nierenkortex der untrainierten und trainierten Tiere auf ihre α_{1A} -Rezeptor-Expression untersucht.

Die Ergebnisse der Studie dienen dazu, Konsequenzen regelmäßiger sportlicher Aktivität bei Patienten mit CHI hinsichtlich der Nierenfunktion genauer beschreiben und damit jene alternative Therapieoption gezielter einsetzen zu können.

2 Material und Methoden

2.1 Tiere, Operationen und Modell der Herzinsuffizienz

2.1.1 Tiere und Tierhaltung

Alle Untersuchungen wurden an Kaninchen der Rasse „Weiße Neuseeländer“ bezogen von den Firmen Charles River und Myrtle's Rabbitry durchgeführt. Das Gewicht der Tiere lag im Durchschnitt bei $3,80 \pm 0,07$ kg. Durch die unbekannten Einflüsse der hormonalen Veränderungen während des Brunstzyklus wurden weibliche Tiere nicht mit in die Studie einbezogen. Alle Experimente wurden geprüft und genehmigt durch das „Institutional Animal Care and Use Committee“ des University of Nebraska Medical Center und wurden entsprechend der Richtlinien der National Institutes of Health „Care and Use of Experimental Animals“ durchgeführt.

2.1.2 Operationen

2.1.2.1 Materialien

Instrumente für die thorakale Operation

- Chirurgische Scheren: Mayo- und Metzenbaum-Schere
- Skalpell mit #11-Klinge
- Elektro kauter
- Retraktor: Rippenspreizer
- Klemmen: Halsted-Klemme
- Pinzetten: Chirurgische sowie anatomische Pinzette
- Crile-Wood Nadelhalter
- Nähte: Polysorb Nadel-Faden 2 (3-0) und 1,5 (4-0), geflochtener Naturseiden-Faden 1,5 (4-0)

Instrumente für die renale Operation

- Chirurgische Scheren: Mayo- und Metzenbaum-Schere
- Skalpell mit #10-Klinge
- Elektro kauter
- Retraktoren: Weitlaner-Retraktor

- Klemmen: Allis-Klemme, Halsted-Klemme
- Pinzetten: Chirurgische sowie anatomische Pinzette, Mikro-Pinzette
- Sterile Wattestäbchen, Gaze
- Crile-Wood Nadelhalter
- Nähte: Polysorb Nadel-Faden 2 (3-0), geflochtener Naturseiden-Faden 2 (3-0)

2.1.2.2 Medikamente

Prämedikation:

- Atropin-Sulfat: 0,01 mg/kg i.m.
- Ketamin-Hydrochlorid (Ketaset): 35 mg/kg i.m.
- Xylazin-Hydrochlorid (Rompun): 5,8 mg/kg i.m.

Anästhesie:

- Isofluran: 2%

Postoperative Medikation:

- Buprenorphin-Hydrochlorid (Buprenex): 0,02 mg/kg i.m. einmalig
- Fentanyl-Citrat-Pflaster: 25pg/h für 3 Tage
- Enrofloxacin (Baytril): 22,7 mg s.c. für 5 Tage

2.1.2.3 Durchführung der thorakalen Operation

Etwa eine Woche nach Gewöhnung der Tiere an die neue Umgebung wurde die thorakale Operation durchgeführt. Für die Prämedikation wurde ein Cocktail aus Ketamin, Atropin und Xylazin i.m. verabreicht. Anschließend wurden die Tiere mit einem Endotrachealtubus (3,0 Fr.; aufblasbarer Cuff) intubiert und mit Überdruck beatmet. Unter einer Inhalationsanästhesie mit Isofluran wurde eine linke Thorakotomie im 5. ICR durchgeführt. Eine eigens im Labor hergestellte Platinelektrode wurde auf der freien Wand des linken Ventrikels nahe der Herzspitze platziert. Eine zweite, indifferente Elektrode wurde außerdem im subkutanen Gewebe fixiert. Beide Elektroden wurden in der Region zwischen den Scapulae externalisiert, um dort später

mit dem Herzschrittmacher verbunden zu werden. Die Wunde wurde in mehreren Schichten verschlossen und der Thorax luftleer gepumpt.

In derselben OP wurde der Katheter einer Telemetrie-Einheit zur Erfassung des Blutdrucks (MAP) sowie der Herzfrequenz (HF) (Modell TA11PA-C40) von der Firma Data Sciences International (Minneapolis, MN, U.S.) in die rechte A. femoralis implantiert. Die Telemetrie-Einheit wurde anschließend subkutan fixiert und die Wunde wieder verschlossen.

Als Schmerzmedikation nach der Operation wurde den Tieren einmalig Buprenorphin i.m. appliziert sowie ein Fentanyl-Pflaster für 3 Tage aufgeklebt. Des Weiteren erhielten die Kaninchen Enrofloxacin s.c. unmittelbar nach dem Eingriff sowie an 4 weiteren Tagen zur Infektionsprophylaxe. Nach der Operation wurden die Tiere bei 23-25°C überwacht bis sie ohne Einschränkungen in ihre ursprünglichen Gehege zurückkehren konnten. Die externalisierten Elektroden wurden durch das Tragen einer speziellen Jacke der Tiere geschützt.

2.1.2.4 Durchführung der renalen Operation

Etwa 2 Wochen nach der vorangegangenen thorakalen Operation wurde ein zweiter Eingriff durchgeführt. Die Prämedikation und Anästhesie erfolgte wie bereits beschrieben. Ein linker subkostaler Schnitt wurde durchgeführt, um einen Zugang zur Niere im retroperitonealen Raum zu präparieren. Anschließend wurde ein 2 mm großes Ultraschall-Transitzeit-Flowmeter (Model 2PSB) der Firma Transonics (Ithaca, NY, U.S.) um die A. renalis platziert. Das entsprechende Kabel der Sonde wurde ebenfalls im Bereich zwischen den Scapulae externalisiert.

Bei einem Teil der Tiere (siehe 2.3.1: Gruppeneinteilung der Tiere) wurde eine unilaterale renale DnX durchgeführt. Hierzu wurden noch vor dem Einsetzen des Ultraschall-Transitzeit-Flowmeters alle sichtbaren Nervenstrukturen um die A. sowie V. renalis durchtrennt. Beide Gefäße wurden dabei bis auf die Adventitia von umliegendem Gewebe befreit. Es folgte die Platzierung der Sonde wie bei allen anderen Tieren. Abschließend wurde die Wunde in mehreren Schichten verschlossen.

Das postoperative Vorgehen erfolgte wie bei vorangegangener Operation. Die Schmerzmedikation sowie die Antibiotika wurden ebenfalls appliziert wie bereits beschrieben.

2.1.3 Modell der chronischen Herzinsuffizienz

In dieser Studie wurde die chronische Herzinsuffizienz durch eine chronische Tachykardie hervorgerufen. Hierfür wurde ein im Labor entworfener Schrittmacher verwendet, welcher mit den in der thorakalen Operation platzierten Elektroden verbunden werden konnte. Um die dilatative Kardiomyopathie auszulösen, wurde bei den Tieren für 1 Woche eine HF von 360 min^{-1} durch den Schrittmacher hervorgerufen. Diese lag deutlich über der normalen Ruhe-HF der Tiere von etwa 200 bis 220 min^{-1} . Nach 7 Tagen wurde die Frequenz auf 380 min^{-1} gesteigert und die ventrikuläre Stimulation für 2 bis 3 weitere Wochen durchgeführt.

Vor Beginn der Tachykardie sowie auf wöchentlicher Basis mit Beginn der ventrikulären Stimulation wurde die Herzfunktion echokardiografisch (siehe unter 2.4) kontrolliert. Dies erfolgte stets am wachen Tier sowie bei ausgeschaltetem Herzschrittmacher. Sobald die EF erstmalig unter 40% lag, wurde mit den Nachkontrollen im Zustand der CHI begonnen. Gegebenenfalls wurde ab diesem Zeitpunkt die Herzfrequenz etwas verringert, um die EF für die Zeit der Experimente konstant zu halten. Die ventrikuläre Stimulation wurde bis unmittelbar vor der Einschläferung fortgeführt.

2.2 Durchführung des Ausdauertrainings

Ein Teil der Tiere (siehe unter 2.3.1: Gruppeneinteilung der Tiere) wurde einem AT-Protokoll unterzogen. Hierfür wurde das Laufband Expanse 600 der Firma Lifestyle verwendet. Zusätzlich wurde eine spezielle Laufvorrichtung angefertigt, so dass jeweils zwei Kaninchen zur selben Zeit trainiert werden konnten. Vor dem Beginn der eigentlichen Trainingsperiode wurden die Kaninchen auf ihre ursprüngliche Ausdauer getestet. Dazu wurden die Tiere für 5 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 8 m/min und anschließend bei einer Geschwindigkeit von 13 m/min bewegt bis sie das Laufen verweigerten. Die Laufzeit bis zur Erschöpfung wurde nach Beendigung des AT erneut ermittelt, um den Trainingseffekt beurteilen zu können.

Das AT wurde zum gleichen Zeitpunkt wie die Induktion der CHI begonnen. Das Protokoll ähnelte dem von bisherigen Studien [49]. Der Schrittmacher wurde für die Dauer des Trainings entfernt, um adäquate Reaktionen zu gewährleisten. In der Erwärmungsperiode wurden die Tiere für 5 Minuten bei einer Geschwindigkeit von 8 m/min trainiert, anschließend folgte ein Abschnitt von 13 m/min für 20 Minuten und eine Erholungsperiode von erneut 8 m/min für 5 Minuten. Das Training wurde an 5 aufeinander folgenden Tagen pro Woche durchgeführt und endete einen Tag vor der Einschläferung.

2.3 Durchführung der Experimente

2.3.1 Gruppeneinteilung der Tiere

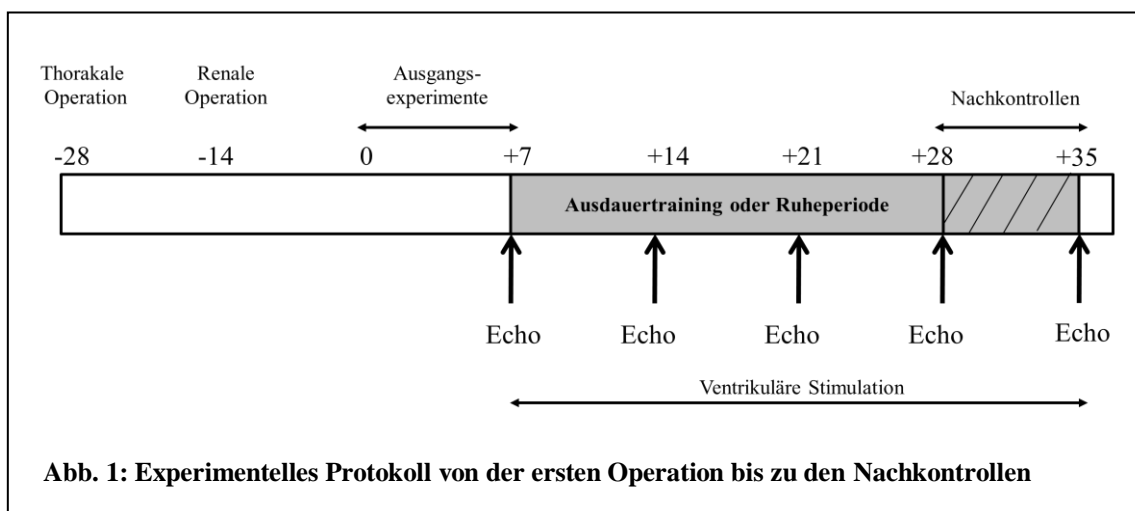
Die Tiere wurden durch ein Zufallsprinzip einer AT- und Ruhegruppe zugeteilt. Die Ruhegruppe wurde weiterhin in eine Untergruppe mit intakten renalen sympathischen Nervenfasern (Gruppe 1, CHI ohne AT; n=8) sowie eine Untergruppe nach renaler Denervation (Gruppe 2, CHI nach DnX; n=5) unterteilt. Bei beiden Untergruppen wurde eine CHI durch regulierte Tachykardie hervorgerufen. Die AT-Gruppe wurde in eine Untergruppe mit (Gruppe 3, CHI mit AT; n=7) und eine Untergruppe ohne CHI (Gruppe 4, Herzgesund mit AT; n=5) unterteilt. Alle Daten wurden jeweils vor Induktion der CHI bzw. dem AT und hinterher erhoben. Somit ergaben sich folgende Datensätze:

1. Herzgesund ohne AT: Tiere ohne CHI, ohne AT, ohne DnX (Gruppen 1, 3 und 4 jeweils vor Induktion CHI bzw. vor Beginn des AT)
2. Herzgesund mit AT: Tiere ohne CHI, mit AT, ohne DnX (Gruppe 4 nach Ende des AT)
3. Herzgesund nach DnX: Tiere ohne CHI, ohne AT, mit DnX (Gruppe 2 vor Induktion der CHI)
4. CHI ohne AT: Tiere mit CHI, ohne AT, ohne DnX (Gruppe 1 nach Induktion der CHI)
5. CHI mit AT: Tiere mit CHI, mit AT, ohne DnX (Gruppe 3 nach Induktion der CHI und nach Ende des AT)
6. CHI nach DnX: Tiere mit CHI, ohne AT, mit DnX (Gruppe 2 nach Induktion der CHI).

2.3.2 Experimentelles Protokoll

Der zeitliche Ablauf aller Operationen und Interventionen ist in Abb. 1 dargestellt. Nach Entgegennahme der Tiere von den Zuchtstationen wurden die Tiere für eine Woche zur Gewöhnung an die neue Umgebung ohne jegliche Eingriffe gehalten. Anschließend wurde die thorakale Operation wie bereits beschrieben durchgeführt. Nach einer zweiwöchigen Genesungsphase folgte der renale Eingriff. Erneut erhielten die Tiere anschließend zwei Wochen zur Erholung von der Operation.

Zu Beginn des Interventionszeitraumes wurden die hämodynamischen Ruhewerte sowie Reaktionen auf die Stimuli einer akuten Kurzzeitbelastung auf dem Laufband sowie akuter Hypoxie (siehe unter 2.3.4 und 2.3.5) bestimmt. Die einzelnen Experimente wurden an verschiedenen Tagen mit entsprechenden Erholungsphasen für die Tiere durchgeführt. Nach Abschluss dieser Ausgangsexperimente wurden die Funktionsparameter des Herzens echokardiografisch (siehe unter 2.4) bestimmt und wie bereits beschrieben die ventrikuläre Stimulation sowie das Ausdauertraining bzw. die Ruheperiode begonnen. Es folgte eine echokardiografische Auswertung auf wöchentlicher Basis. Sobald die EF unter 40 % lag, welches stets nach einer ventrikulären Stimulation von drei bis vier Wochen erreicht wurde, wurden die hämodynamischen Ruhewerte sowie Reaktionen während der akuten Kurzzeitbelastung auf dem Laufband und unter Hypoxie erneut bestimmt (Nachkontrollen). Nach Ermittlung aller benötigten Daten wurden die Tiere eingeschläfert.



2.3.3 Bestimmung der hämodynamischen Ruheparameter

Im Zeitraum der Ausgangsexperimente bzw. Nachkontrollen wurden die hämodynamischen Ruheparameter der Tiere bestimmt. Dies erfolgte an einem separaten Tag ohne weitere Interventionen, wobei die Daten für etwa 10 bis 15 Minuten bei ruhenden Tieren in einem ruhigen Labor aufgenommen wurden. Der MAP sowie die HF wurden durch die Telemetrie Einheit in der A. femoralis und der RBF durch das Ultraschall-Transitzeit-Flowmeter um die linke A. renalis bestimmt. Alle Tiere, bei welchen eine CHI hervorgerufen wurde, wurden etwa 20 Minuten vor Aufnahme der hämodynamischen Parameter von dem Schrittmacher getrennt. Die ventrikuläre Stimulation begann erneut nach Bestimmung der Ruheparameter.

2.3.4 Akute Kurzzeitbelastung auf dem Laufband

Als eine der zwei Interventionen zur Ermittlung der hämodynamischen Reaktionen in Stresssituationen wurde eine akute Kurzzeitbelastung auf dem Laufband ausgewählt. Hierfür wurde das ebenfalls zur Durchführung des AT verwendete Laufband in Gebrauch genommen. Es wurden drei Receiver zum Empfang des Signals der Telemetrie-Einheit auf dem Laufband platziert, so dass in jeder Position des Tieres der MAP sowie die HF ermittelt werden konnten. Des Weiteren konnte während der Intervention durch die Verbindung des Ultraschall-Transitzeit-Flowmeters mit dem Messgerät der RBF kontinuierlich gemessen werden.

Vor der eigentlichen Belastung wurden die hämodynamischen Ruheparameter (MAP, HF, RBF) der Tiere auf dem Laufband für 2 Minuten bestimmt. Anschließend wurde das Laufband mit einer Geschwindigkeit von 22 m/min für 5 Minuten gestartet, währenddessen die Aufnahme des Blutdrucks, der Herzfrequenz sowie des renalen Blutflusses kontinuierlich weiter erfolgte. Nach Beendigung der akuten Kurzzeitbelastung wurden die hämodynamischen Parameter für erneute 2 Minuten beim sitzenden Tier in der Erholungsphase bestimmt. Für die Durchführung dieses Experimentes wurde der Schrittmacher bei den entsprechenden Tieren für 20 Minuten vor und während der Intervention ausgeschaltet.

2.3.5 Akute Hypoxie

Als zweite Intervention wurde die Belastung bei akuter Hypoxie ausgewählt. Für dieses Experiment wurde eine luftdichte Plexiglaskammer verwendet, in welcher die Gaskonzentrationen bei kontinuierlicher Luftströmung gezielt verändert werden konnten. Durch Verbindung mit dem Receiver für die Telemetrie-Einheit sowie mit dem Transitzeit-Messgerät konnten während des Experimentes erneut der MAP, die HF sowie der RBF bestimmt werden. Des Weiteren war es möglich, die Partialdrücke für O₂ und CO₂ in der luftdichten Kammer kontinuierlich zu messen.

Vor Veränderung des Sauerstoffgehaltes der Luft wurden wie bereits bei der ersten Intervention die hämodynamischen Ruheparameter (MAP, HF, RBF) für 2 Minuten bestimmt, während das Tier ruhig in der Plexiglaskammer saß. Anschließend folgte eine Periode von 6 Minuten mit einem Gehalt von 5% O₂ unter isokapnischen Bedingungen. Das Gasgemisch wurde balanciert mit N₂. Nach Beendigung der Hypoxie wurden die hämodynamischen Parameter erneut bei Raumluft für mindestens weitere 2 Minuten gemessen.

Alle Tiere mit intakten renalen sympathischen Nervenfasern wurden der Hypoxie-Belastung mit 5% O₂ ein zweites Mal ausgesetzt, nachdem sie eine i.v. Bolusinjektion von 0,3 mg/kg KG Prazosin erhalten hatten. Dies erfolgte an einem separaten Tag. Der Ablauf des Experiments glich dem bereits beschriebenen. Die gewählte Dosis des alpha₁-adrenergen Rezeptor-Blockers konnte den MAP-Anstieg nach einer i.v. Injektion von 50 µg/kg KG Phenylephrin vollständig verhindern (+42 mmHg vor der Prazosin-Injektion vs. +3 mmHg nach der Injektion).

Die Durchführung der Intervention erfolgte stets bei ausgeschaltetem Herzschrittmacher, nachdem das Tier etwa 20 Minuten Zeit hatte, um sich an diesen Zustand zu gewöhnen.

2.4 Echokardiografie

Vor Induktion der CHI sowie auf wöchentlicher Basis mit Beginn der veranlassten Tachykardie wurde die Herzfunktion echokardiografisch kontrolliert. Bei herzgesunden Kaninchen erfolgten die Echokardiografie-Untersuchungen einmal vor sowie einmal

nach der AT-Periode. Für die Messungen wurde das Gerät Acuson Sequoia 512C der Firma Siemens Corp. (Washington, D.C., U.S.) verwendet. Die Tiere wurden im ruhigen Zustand mit dem 2D- und M-Mode-Verfahren auf kardiale Durchmesser sowie Volumina, EF und Fractional Shortening (FS) untersucht. Hierzu wurden standardisierte Formeln der Berechnung zugrunde gelegt.

2.5 Einschläferung der Tiere

Nach der Durchführung aller Nachkontrollen wurden die Tiere durch eine Bolus-Injektion von 3 ml Pentobarbital eingeschläfert. Anschließend wurden die elektrischen Messgeräte entfernt und das Herz sowie die Nieren entnommen. Das Gewicht des Herzens wurde bestimmt. Die Nieren wurden wie unten beschrieben weiter aufgearbeitet.

2.6 Bestimmung des Noradrenalingehalts des Nierenkortex

Die frisch entnommenen Nieren der eingeschläferten Tiere wurden in Nierenrinde und Nierenmark geteilt. Der Nierenrinde wurden etwa 2 mm x 2 mm x 2 mm große Gewebestücke entnommen und diese in PBS-Lösung in einem Eppendorf-Röhrchen schnellstmöglich tiefgefroren. Die Aufbewahrung erfolgte bei -80°C. Alle Proben wurden zusammen auf ihren Noradrenalingehalt mit Hilfe eines ELISA der Firma Rocky Mountain Diagnostics Inc. (Colorado Springs, CO, U.S.) getestet. Dies erfolgte entsprechend den Anweisungen des Herstellers.

2.7 Preparation der Mikrogefäße im Nierenkortex

Um Material für die Bestimmung der Rezeptordichte der renalen Mikrogefäße zu erhalten, wurde der restliche Nierenkortex einer Siebprozedur unterzogen, welche bereits mehrfach in unserem Labor angewandt wurde [50]. Hierzu wurden kleine Gewebeproben der Nierenrinde mit einem Edelstahlnetz, welches einen Maschendurchmesser von 180 µm besitzt, in HBSS-Puffer gewaschen. Das gewonnene Material wurde zusammen mit 1 mg/ml Kollagenase in einem 37°C warmen Wasserbad unter leichter Bewegung (100 UpM) für 15 min inkubiert. Anschließend wurde die Probe erneut mit einem Edelstahlnetz mit einem Maschendurchmesser von 150 µm in

HBSS-Puffer gewaschen. Das Material wurde schnellstmöglich für die weitere Bearbeitung bei -80°C tiefgefroren.

2.8 Western Blot Analyse

Das Material der Mikrogefäßpreparation wurde einer Proteinextraktion unterzogen und anschließend eine Western Blot Analyse wie üblich durchgeführt [50]. Die Membran wurde hierzu mit primären Antikörpern gegen den α_{1A} -adrenergen Rezeptor (1:1000; LifeSpan BioSciences, Seattle, WA, U.S.) und gegen α -Tubulin (1:1000; Santa Cruz Biosciences, Santa Cruz, CA, U.S.) sowie sekundären Antikörpern (goat anti-rabbit IgG-HRP, 1:5000 sowie goat anti-mouse IgG-HRP; Santa Cruz Biosciences, Santa Cruz, CA, U.S.) beladen. Die Banden wurden nach 5-minütiger Inkubation mit dem Chemolumineszenz-Substrat (Pierce Biotechnology, Inc., Rockford, IL, U.S.) mit Hilfe des UVP BioImaging Systems visualisiert. Die in den Ergebnissen angegebenen Daten stellen das Verhältnis von α_{1A} -adrenergem Rezeptor zu α -Tubulin dar.

2.9 Datenermittlung und statistische Auswertung

Die beiden Parameter MAP und RBF wurden mit Hilfe des Erfassungssystems Powerlab (Model 16SP) der Firma ADInstruments (Colorado Springs, CO, U.S.) ermittelt. Die renale Gefäßleitfähigkeit (RGL) wurde als Verhältnis von RBF zu MAP in ml/min/mmHg computerbasiert berechnet. Die HF wurde entsprechend des arteriellen Druckpulses durch das Powerlab-System ermittelt. Alle Parameter wurden kontinuierlich mit einer Datenerfassungsfrequenz von 1000 Hz aufgezeichnet. Die Auswertung der Ergebnisse im Zeitverlauf erfolgte, indem alle 30 Sekunden der Durchschnitt eines Zeitintervalls von 10 Sekunden berechnet wurde.

Alle Ergebnisse der Studie werden als arithmetisches Mittel \pm Standardfehler des Mittelwertes angegeben. Statistische Signifikanz wurde zum Vergleich der Parameter mehrerer Gruppen während einer Intervention zu den einzelnen Zeitpunkten mittels einfaktorieller Varianzanalyse mit Messwiederholungen (one-way repeated measures analysis of variance (ANOVA)) berechnet. Als Post-hoc-Test wurde die Holm-Sidak-Korrektur verwendet. Wurden einzelne Daten nur innerhalb einer Gruppe betrachtet, fand der abhängige t-Test Anwendung. Zum Vergleich von zeitunabhängigen Werten zweier unabhängiger Gruppen wurde der Zweistichproben-t-Test herangezogen. In den

Fällen, in denen eine Veränderung nur in eine Richtung möglich war, wurde einseitig getestet. Statistische Signifikanz wurde bei $p < 0,05$ angenommen. Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe des Programms Sigma Plot (Version 11, Jandel Inc., San Jose, CA, U.S.) ausgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Echokardiografie-Ergebnisse und Herzgewicht-Bestimmungen

Die Herzfunktion der Tiere wurde vor sowie auf wöchentlicher Basis nach Beginn der Induktion der CHI echokardiografisch bestimmt. Bei den herzgesunden Kaninchen wurde eine Echokardiografie vor Beginn und nach Abschluss des AT-Protokolls durchgeführt. Die Ergebnisse der Echokardiografien zu den Zeitpunkten der Ausgangsexperimente und Nachkontrollen sind in Tabelle 1 ersichtlich.

Tabelle 1. Ergebnisse der Echokardiografie während der Ausgangsexperimente und Nachkontrollen

	Herzgesund mit AT (n=5)		CHI ohne AT (n=7)		CHI mit AT (n=6)		CHI nach DnX (n=5)	
	Ausgangswert	Nachkontrolle	Ausgangswert	Nachkontrolle	Ausgangswert	Nachkontrolle	Ausgangswert	Nachkontrolle
LVEDV	6,1±0,6	7,1±0,9	7,5±0,7	10,8±0,9*	5,8±0,5	9,3±0,7*	7,0±0,8	9,9±1,0*
LVESV	2,3±0,4	2,7±0,6	2,3±0,2	6,6±0,6*	1,9±0,2	5,8±0,5*	2,4±0,2	5,9±0,6*
LVEDD	15,6±0,8	16,8±1,1	16,2±0,6	18,7±0,7*	14,7±0,5	17,7±0,5*	15,7±0,7	18,1±0,7*
LVESD	10,9±0,8	11,7±0,7	10,9±0,3	15,4±0,5*	9,9±0,6	14,7±0,5*	10,6±0,3	14,9±0,5*
EF	65,8±2,9	69,5±3,4	69,5±1,3	38,9±0,7*	67,4±0,8	38,2±0,9*	64,2±2,2	39,8±1,3*
FS	33,6±2,1	36,4±2,7	36,2±1,0	17,3±0,4*	34,8±0,6	16,9±0,5*	32,2±1,7	17,8±0,7*

LVEDV [ml] = linksventrikuläres enddiastolisches Volumen; LVESV [ml] = linksventrikuläres endsystolisches Volumen; LVEDD [mm] = linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser; LVESD [mm] = linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser; EF [%] = Ejektionsfraktion; FS [%] = Fractional Shortening.

* p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert

Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Gruppe der herzgesunden Tiere zwischen den beiden Messungen. Jedoch stellten wir eine Tendenz zur Vergrößerung der linksventrikulären Volumina und Diameter im trainierten Zustand im Sinne einer sportbedingten Adaptation der kardialen Funktion fest. Wie zu erwarten war, sahen wir keinen Abfall in der EF sowie dem FS.

Durch die chronisch induzierte Tachykardie wurde die Herzfunktion im Sinne einer dilatativen Kardiomyopathie in allen drei Gruppen mit CHI deutlich herabgesetzt. Linksventrikuläre Durchmesser waren nach Induktion der CHI deutlich erhöht sowie EF und FS deutlich erniedrigt ($p < 0,05$), wobei zwischen den Gruppen kein Unterschied bestand. Dies entsprach unseren eigenen Bedingungen für die Studie. Ziel war es, Unterschiede in der renalen Hämodynamik zwischen untrainierten und trainierten bzw. renal denervierten Tieren zu ermitteln, die unabhängig von der Herzfunktion eintraten. Dementsprechend wurde unser experimentelles Protokoll so strukturiert, dass die Nachkontrollen aller Gruppen mit CHI bei vergleichbaren verminderten kardialen Leistungen durchgeführt wurden.

Um die Herzhypertrophie quantifizieren zu können, wurde ebenfalls das durchschnittliche Herzgewicht für die einzelnen Gruppen ermittelt. Zur Bestimmung des Referenzwertes für normale Herzgewichte der für die Studie verwendeten Tiere wurden vier gesunde „Weiße Neuseeländer“ herangezogen. Jene Herzen wiesen eine Masse von $8,4 \pm 0,4$ g auf. Im Vergleich dazu besaßen die herzgesunden Kaninchen nach Absolvierung eines AT ($n=5$) ein durchschnittliches Herzgewicht von $9,8 \pm 0,6$ g. Trotz der Tendenz zur Hypertrophie nach dem AT war das Ergebnis auch bei dieser Untersuchung nicht statistisch signifikant ($p=0,1$). Anders war dies bei den Tieren nach chronisch induzierter kardialer Dysfunktion. Diese wiesen eine Herzmasse von $10,4 \pm 0,4$ g bzw. $11,4 \pm 0,4$ g mit ($n=7$) bzw. ohne AT ($n=6$) auf. Bei der Gruppe nach renaler DnX ($n=5$) wurde ein kardiales Gewicht von $10,6 \pm 0,5$ g festgestellt. Damit war eine statistische Signifikanz gegenüber den herzgesunden Kaninchen vorhanden ($p < 0,05$).

3.2 Bestimmung des Ausdauertrainingseffektes

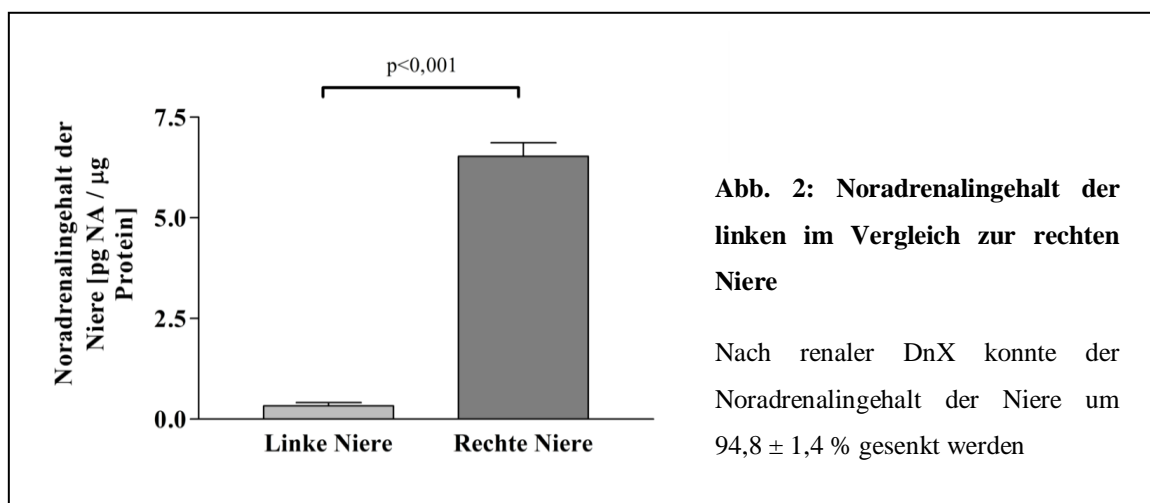
Um den Effekt des AT quantifizieren zu können, wurde bei den Kaninchen die maximal auf dem Laufband gelaufene Zeit bis zur Erschöpfung bei vorgegebener

Geschwindigkeit ermittelt. Jene betrug bei den herzgesunden Tieren ($n=5$) vor der Durchführung des AT $20,0 \pm 2,6$ min und stieg auf $36,2 \pm 1,2$ min an ($p<0,001$). Bei den Kaninchen mit CHI ($n=6$) lag die Zeit bis zur Erschöpfung bei $18,2 \pm 1,2$ min vor und bei $35,8 \pm 3,4$ min nach der Trainingsperiode ($p<0,001$). Es ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Als weiterer Parameter mit Rückschlüssen auf die Effektivität des Ausdauertrainings wurde die Ruhe-HF bestimmt. Bei den herzgesunden Tieren lag diese mit einem Durchschnitt von 210 ± 8 min^{-1} im trainierten Zustand ($n=6$) signifikant niedriger als im untrainierten ($n=19$) (226 ± 5 min^{-1} ; $p<0,05$). Auch bei den Kaninchen mit CHI konnte nach Abschluss des Trainingsprotokolls ($n=7$) eine Tendenz zur geringeren Herzfrequenz im Vergleich zu den nicht trainierten Tieren ($n=6$) festgestellt werden (249 ± 7 min^{-1} vs. 236 ± 10 min^{-1}), jedoch waren diese Ergebnisse nicht signifikant.

3.3 Bestimmung des Noradrenalingehaltes der Nieren

Der Noradrenalingehalt beider Nieren aller unilateral denervierten Tiere wurde nach Entnahme der Organe mittels ELISA bestimmt. Da eine Reduktion des Noradrenalingehaltes um $94,8 \pm 1,4$ % im Vergleich zu den gegenseitig intakten Nieren erzielt werden konnte, ist von einer erfolgreichen operativen DnX in unseren Experimenten auszugehen. Es ergab sich ein Noradrenalingehalt von $6,53 \pm 0,34$ pg NA / μg Protein in den rechten Nieren gegenüber einem Gehalt von $0,33 \pm 0,08$ pg NA / μg Protein in den linken Nieren ($p<0,001$). Die Ergebnisse werden in Abb. 2 präsentiert.



3.4 Bestimmung der hämodynamischen Ruheparameter

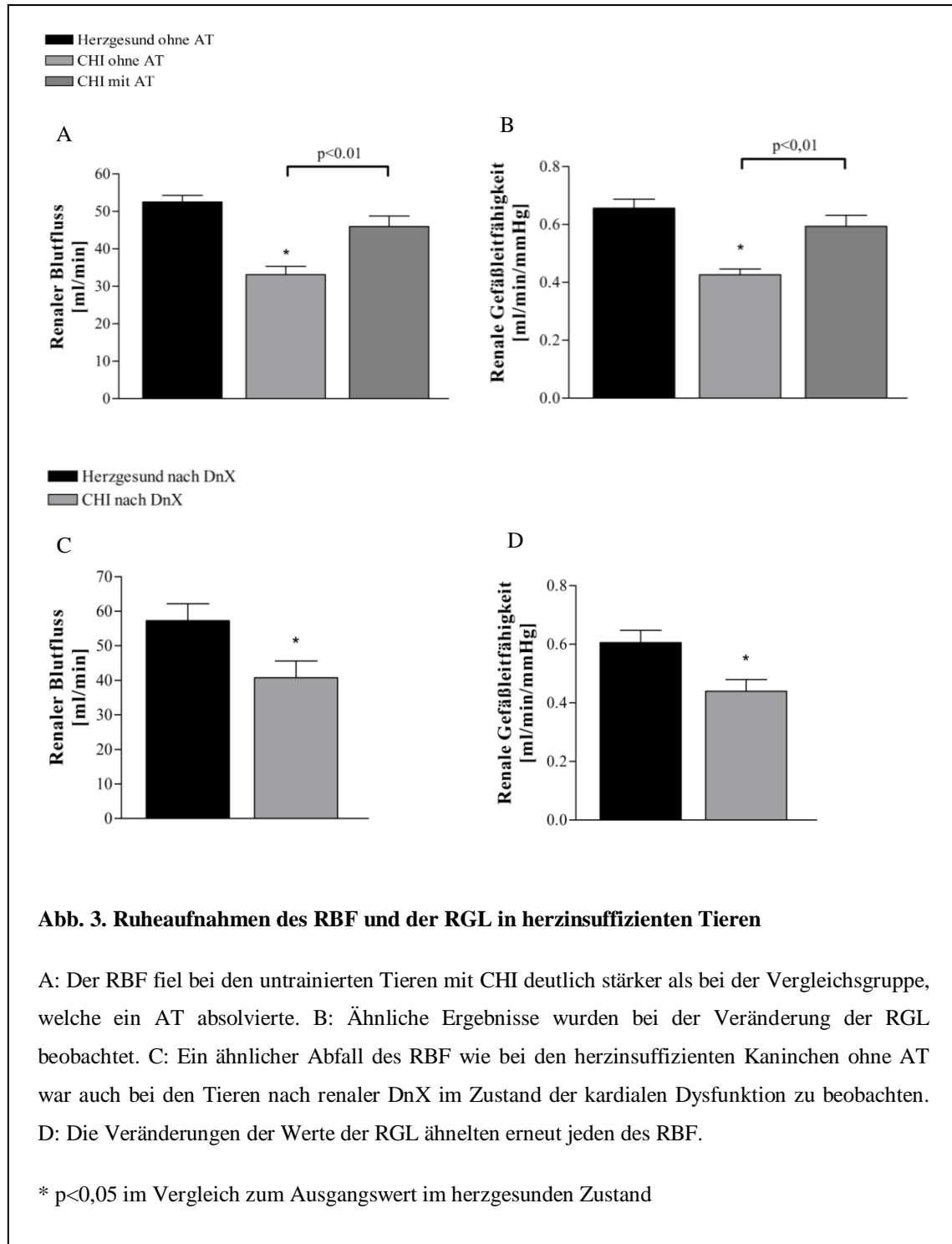
Wesentliche Veränderungen wurden in unseren Experimenten bei den Aufnahmen der Nierendurchblutung festgestellt. Sowohl bei den untrainierten als auch bei den trainierten Tieren mit intaktem sympathischem Nervengeflecht war ein Abfall des RBF nach Induktion der CHI zu verzeichnen (Abb. 3A). Jedoch war dies bei den Tieren ohne AT (n=7) mit einem Abfall von $52,5 \pm 1,8$ ml/min auf $33,1 \pm 2,1$ ml/min ($p < 0,001$) deutlich ausgeprägter als bei der trainierten Vergleichsgruppe mit einer Minderung des RBF auf nur $46,0 \pm 2,8$ ml/min (n=6) ($p = 0,057$ vs. Herzgesund ohne AT). Der Unterschied des RBF zwischen den untrainierten und trainierten Tieren nach chronisch induzierter kardialer Dysfunktion war statistisch signifikant ($p < 0,01$).

Bei den herzgesunden Tieren trat keine Veränderung im RBF nach dem AT (n=6) im Vergleich zum untrainierten Zustand ein ($52,6 \pm 5,1$ ml/min nach AT-Periode).

Bei den herzgesunden Tieren nach renaler DnX (n=5) war ein leicht erhöhter RBF im Ruhezustand im Vergleich zu den Kaninchen mit intaktem Nervensystem der Nieren zu beobachten ($52,5 \pm 1,8$ ml/min vs. $57,3 \pm 4,9$ ml/min), jedoch war der Unterschied nicht signifikant. Nach Induktion der CHI fiel der RBF bei den Kaninchen mit unilateral denervierten Nieren auf Werte von $40,8 \pm 4,8$ ml/min ($p < 0,01$ vs. Herzgesund nach DnX). Die Veränderungen im RBF nach Induktion der CHI waren bei den renal innervierten und denervierten Tieren nicht signifikant unterschiedlich, obwohl eine Tendenz zu höheren Werten nach renaler DnX ersichtlich wurde. Die Ergebnisse sind in Abb. 3C ersichtlich.

Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei der Berechnung der RGL. Wie in Abb. 3B ersichtlich ist, fiel der Parameter bei den untrainierten Tieren erneut stärker ab nach Induktion der CHI als bei den trainierten Kaninchen ($p < 0,05$). Die herzgesunden Tiere ohne AT (n=19) zeigten eine RGL von $0,66 \pm 0,03$ ml/min/mmHg, wohingegen die untrainierten Kaninchen mit CHI (n=7) einen Wert von $0,43 \pm 0,02$ ml/min/mmHg und die trainierten Tiere mit CHI (n=6) von $0,59 \pm 0,04$ ml/min/mmHg aufwiesen. Auch hier ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untrainierten und trainierten Tieren nach chronisch induzierter kardialer Dysfunktion ($p < 0,01$).

Ähnlich der Ergebnisse aus den RBF-Messungen wurden keine Unterschiede zwischen den Ausgangswerten und Nachkontrollen bzgl. der RGL in der Gruppe der herzgesunden Tiere mit AT (n=6) festgestellt (RGL = $0,70 \pm 0,07$ ml/min/mmHg nach AT-Periode).



Bei den renal denervierten Kaninchen (n=5) war ein Abfall der RGL von $0,61 \pm 0,04$ ml/min/mmHg auf $0,44 \pm 0,04$ ml/min/mmHg nach chronisch induzierten kardialen Dysfunktion zu verzeichnen ($p < 0,05$; Abb. 3D). Es war kein Unterschied zu den innervierten herzinsuffizienten Kaninchen festzustellen.

Wie aus den oben aufgeführten Daten der HF-Bestimmungen zu entnehmen ist, fanden wir bei den Tieren mit kardialer Dysfunktion leicht erhöhte Werte im Vergleich zu den herzgesunden Kaninchen. Signifikanz lag hierfür bei den untrainierten Tieren nach Induktion der CHI gegenüber dem Ausgangswert vor ($p < 0,05$). Auch bei den renal denervierten Kaninchen lag die HF im Zustand der CHI signifikant höher als im Ausgangsexperiment ($245 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ vs. $276 \pm 7 \text{ min}^{-1}$, $p < 0,05$).

Bei den Messungen des MAP wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt (Herzgesund ohne AT (n=19): $80,9 \pm 2,1$ mmHg; Herzgesund mit AT (n=6): $75,8 \pm 1,7$ mmHg; Herzgesund nach DnX (n=5): $83,8 \pm 3,0$ mmHg; CHI ohne AT (n=7): $76,4 \pm 2,7$ mmHg; CHI mit AT (n=6): $76,2 \pm 2,7$ mmHg; CHF nach DnX (n=5): $81,5 \pm 3,4$ mmHg).

3.5 Veränderungen während einer akuten Kurzzeitbelastung auf dem Laufband

Die Ergebnisse der Veränderungen des RBF und der RGL während einer akuten 5-minütigen Kurzzeitbelastung sind in Abb. 4 ersichtlich. Zu Beginn der Intervention fiel der RBF der herzgesunden untrainierten Tiere (n=16) innerhalb von 30 Sekunden von $52,2 \pm 2,4$ ml/min auf $17,1 \pm 4,8$ ml/min ($p < 0,001$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand). Während der folgenden Minuten stieg der Parameter wieder stetig bis zu einem Wert von $31,0 \pm 3,7$ ml/min am Ende der Kurzzeitbelastung nach 5 Minuten an ($p < 0,05$ im Vergleich zum Zeitpunkt 30 Sekunden nach Beginn des Experimentes; $p < 0,001$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand). Nach Ende der akuten Kurzzeitbelastung kehrte der RBF innerhalb von 30 Sekunden wieder in den Bereich des Ausgangswertes vor der Intervention zurück.

Die Kurven der Tiere nach induzierter kardialer Dysfunktion unterschieden sich deutlich von jenen der herzgesunden untrainierten Kaninchen (Abb. 4A). Bei den untrainierten Tieren mit CHI (n=5) fiel der RBF zu Beginn des Experimentes auf ähnliche Werte ab wie bei der Intervention der Kaninchen im herzgesunden

untrainierten Zustand. Jedoch konnte mit einem Wert von $14,1 \pm 2,8$ ml/min in Minute 5 nur ein minimaler Anstieg bis zum Ende der Belastung festgestellt werden. Damit ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Aufnahmen der herzgesunden untrainierten Tiere und den Kaninchen nach Induktion der CHI ab dem Zeitpunkt 2,5 Minuten nach Beginn der Intervention ($p < 0,05$).

Die Kurven der Kaninchen mit CHI, welche ein AT-Protokoll absolvierten ($n=6$), verliefen fast identisch zu denen der herzgesunden Tiere ohne AT (Abb. 4A). Dadurch war ebenfalls ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Werten der trainierten und untrainierten Tieren nach Induktion der CHI zum Ende des Experimentes zu finden ($p < 0,05$). Zu den Zeitpunkten 1 und 1,5 Minuten nach Beginn der Belastung sowie ab Minute 3,5 waren die absoluten Werte des RBF in der Gruppe der trainierten Kaninchen mit CHI deutlich größer als bei den untrainierten Vergleichstieren.

Auch bei den Vergleichen der relativen Veränderungen des RBF während der Intervention in Bezug auf den Basalwert in Ruhesituation ergaben sich Unterschiede zwischen den Gruppen. Während bei den untrainierten Kaninchen mit CHI der RBF 1 Minute nach Beginn der Belastung auf 22 ± 10 % des Ruhewertes abfiel, war der RBF bei den Vergleichstieren, welche ein AT absolvierten, auf lediglich 52 ± 10 % gesunken ($p=0,069$). Ähnliches zeigte sich am Ende der akuten Laufbandbelastung 5 Minuten nach Beginn der Intervention. Der RBF der untrainierten Tiere mit CHF lag bei 44 ± 10 % des Ausgangswertes in Ruhesituation, wohingegen jener der Kaninchen mit AT 77 ± 6 % maß ($p < 0,05$). Zur Veranschaulichung sind die genannten Werte in der Abb. 4C zusammengefasst.

Die herzgesunden Tiere, welche ein 4-wöchiges AT absolvierten ($n=5$), zeigten keine signifikanten Minderungen des RBF während der akuten Kurzzeitbelastung. Daraus ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Aufnahmen der herzgesunden Kaninchen ohne und mit AT während der gesamten Intervention ($p < 0,05$).

Ein ähnlicher Kurvenverlauf wie bei dem RBF konnte auch bei den Aufnahmen der RGL beobachtet werden (Abb. 4B). Somit war bei den herzgesunden untrainierten Tieren ($n=16$) ebenfalls ein abrupter Abfall von $0,62 \pm 0,03$ ml/min/mmHg auf $0,17 \pm$

0,05 ml/min/mmHg innerhalb der ersten 30 Sekunden des Experimentes zu erkennen mit einem erneut signifikanten Anstieg auf $0,30 \pm 0,04$ ml/min/mmHg bis zur Minute 5 ($p < 0,001$: Ausgangswert im Ruhezustand vs. Wert 30 Sekunden nach Beginn des Experimentes; $p < 0,01$: Wert 30 Sekunden nach Beginn des Experimentes vs. Wert 5 Minuten nach Beginn des Experimentes).

Während sich die Kurve der trainierten Tiere mit CHI ($n=6$) auch bezüglich der RGL nicht von jener der herzgesunden Kaninchen ohne AT unterschied, waren die Werte der untrainierten Tiere nach chronisch induzierter kardialer Dysfunktion ($n=5$) signifikant niedriger ($p < 0,05$, Abb. 4B).

Erneut zeigten sich Unterschiede der relativen Veränderungen während der Laufband-Intervention im Vergleich zu den Ausgangswerten in Ruhesituation zwischen den untrainierten und trainierten Kaninchen mit CHI. In der ersten Minute der Belastung fiel die RGL der untrainierten Tiere auf 19 ± 8 % ab, wohingegen lediglich ein Abfall auf 47 ± 10 % bei den trainierten Kaninchen beobachtet wurde ($p=0,062$). Ein ähnlicher Unterschied wurde auch 5 Minuten nach Beginn der Laufband-Intervention festgestellt mit einer RGL von 38 ± 8 % des Basalwertes bei den untrainierten und von 69 ± 7 % des Ausgangswertes bei den trainierten Tieren ($p < 0,05$). Diese Werte werden in Abb. 4D veranschaulicht.

Auch bei der RGL wurden kaum Veränderungen nach Beginn der akuten Kurzzeitbelastung im Vergleich zum Ruhewert bei den herzgesunden Tieren nach einem absolvierten AT ($n=5$) festgestellt. Hieraus ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zu den herzgesunden Kaninchen ohne AT während der gesamten Intervention ($p < 0,05$).

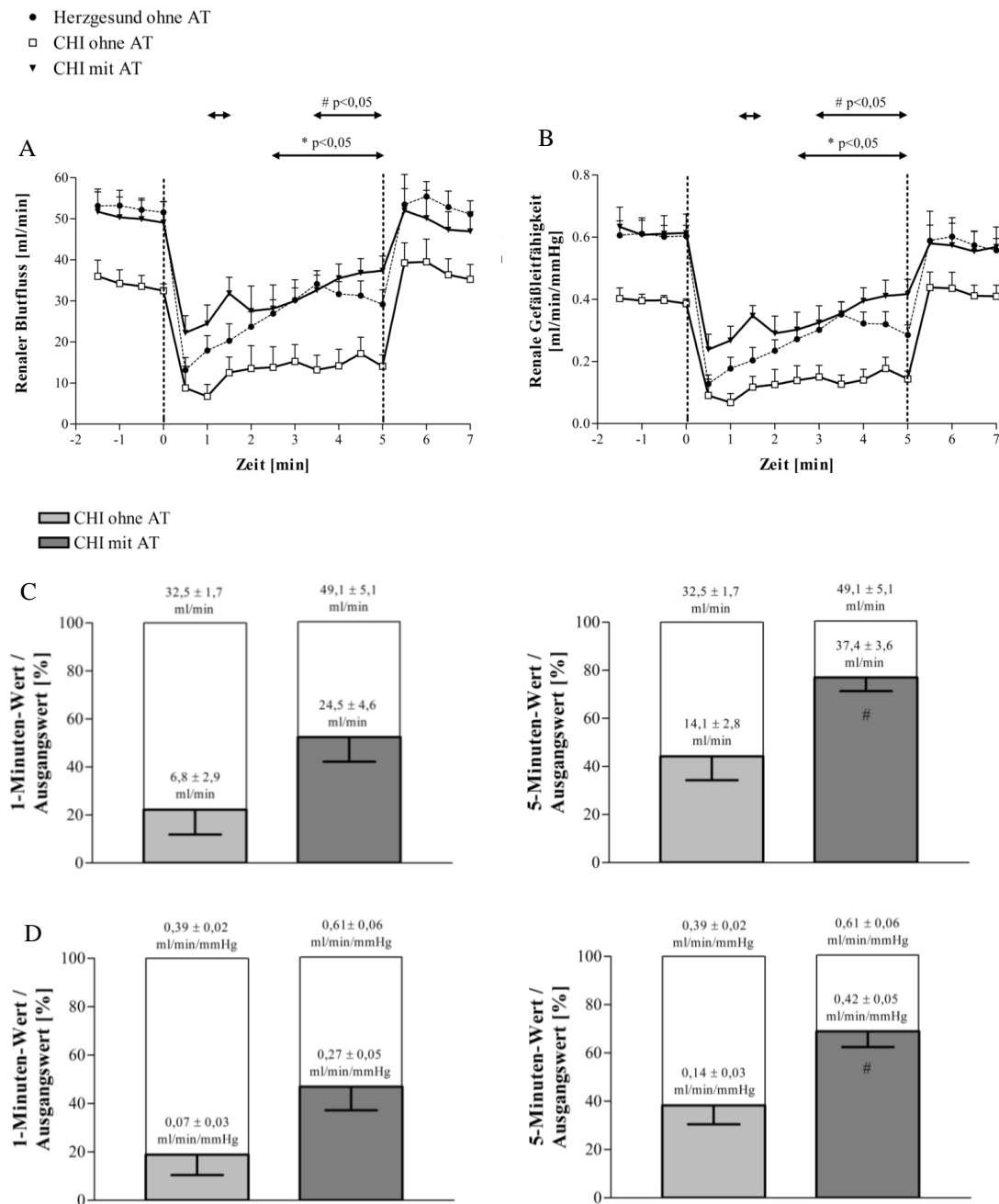


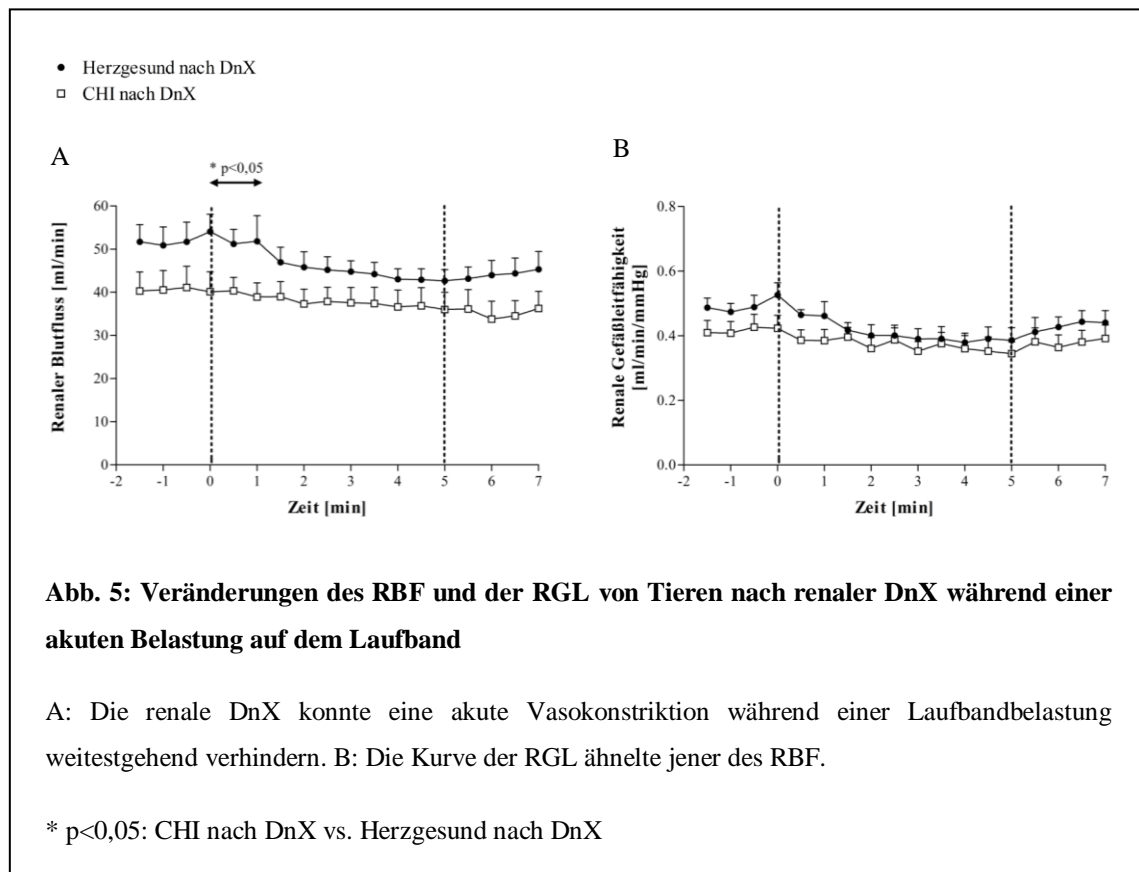
Abb. 4: Veränderungen des RBF und der RGL von Tieren mit intakten renalen sympathischen Nervenfasern während einer akuten Belastung auf dem Laufband

A: Der RBF fiel während einer akuten Kurzzeitbelastung bei den untrainierten Tieren mit CHI deutlich stärker ab als bei den trainierten Kaninchen mit CHI. B: Ähnliche Ergebnisse wurden bei der RGL ermittelt. C: Der RBF zeigte deutlich stärkere Abfälle während der Intervention im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand bei den untrainierten als bei den trainierten Kaninchen mit CHI. D: Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch bei der RGL.

* p<0,05: CHI ohne AT vs. Herzgesund ohne AT, # p<0,05: CHI ohne AT vs. CHI mit AT (Veränderungen innerhalb einer Gruppe werden zu Zwecken der Übersichtlichkeit nicht aufgezeigt)

Die Veränderungen des RBF während der akuten Kurzzeitbelastung auf dem Laufband waren deutlich abgeschwächt nach renaler DnX. Der Verlauf ist in Abb. 5A dargestellt. Bei den herzgesunden Tieren nach renaler DnX (n=5) sank der RBF nach Beginn der Intervention lediglich auf einen Minimalwert von $42,7 \pm 2,6$ ml/min nach 5 Minuten (Ausgangswert in Ruhesituation: $54,1 \pm 4,0$ ml/min, $p < 0,001$). Auch nach Induktion der CHI konnte die renale DnX (n=5) einen Abfall des RBF weitgehend verhindern. Hier lag das Minimum des RBF bei $36,0 \pm 4,0$ ml/min und war damit nicht signifikant anders als der Ausgangswert in Ruhesituation ($40,1 \pm 4,6$ ml/min).

Ähnliches galt für die Veränderungen der RGL nach DnX im herzgesunden (n=5) und herzinsuffizienten Zustand (n=5). Die Ergebnisse sind in Abb. 5B ersichtlich.



Die Veränderungen der HF während der akuten Kurzzeitbelastung sind in Tabelle 2 dargestellt. In den herzgesunden Tieren ohne AT (n=18) stieg der Parameter innerhalb der ersten 30 Sekunden der akuten Kurzzeitbelastung von 247 ± 8 min⁻¹ auf 341 ± 5 min⁻¹ an ($p < 0,001$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand auf dem Laufband). Bis zum Ende des Experimentes nach 5 Minuten lag die HF schließlich bei

$386 \pm 5 \text{ min}^{-1}$ ($p < 0,001$ im Vergleich zum Wert nach 30 Sekunden) und fiel nach Beendigung der Belastung wieder ab. Die Werte der herzgesunden Tiere nach erfolgreichem AT ($n=5$) lagen konstant deutlich niedriger während der akuten Kurzzeitbelastung sowie den nachfolgenden zwei beobachteten Minuten nach Beendigung des Experimentes ($p < 0,05$).

Die HF der Kaninchen mit CHI zeigte einen ähnlichen Kurvenverlauf über die Zeit hinweg wie jener der herzgesunden Tiere. Auch hier waren die Werte der trainierten Tiere ($n=7$) im Vergleich zu den untrainierten ($n=6$) konstant niedriger. Jedoch lagen die Unterschiede im knapp nicht signifikanten Bereich (weitestgehend $p < 0,1$).

Die HF-Werte während der akuten Intervention lagen bei den denervierten Tieren nach chronisch induzierter kardialer Dysfunktion ($n=5$) konstant niedriger als jene bei den Kaninchen im herzgesunden denervierten Zustand ($n=5$), wobei eine Signifikanz zu den Zeitpunkten nach 0,5 sowie 3,5 und 5 Minuten auftrat ($p < 0,05$). Zwischen den innervierten und denervierten Kaninchen mit CHI lag kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der HF vor.

Tabelle 2: Veränderungen der HF während der akuten Belastung auf dem Laufband

Zeit [min]	0	0,5	2	5	6
Herzgesund ohne AT	247 ± 8	$341 \pm 5^*$	$374 \pm 5^*$	$386 \pm 5^*$	$334 \pm 6^*$
Herzgesund mit AT	232 ± 10	$299 \pm 7^{*\dagger}$	$323 \pm 9^{*\dagger}$	$335 \pm 8^{**\dagger}$	$286 \pm 6^{**\dagger}$
Herzgesund nach DnX	276 ± 3	$353 \pm 6^*$	$367 \pm 12^*$	$386 \pm 9^*$	$339 \pm 6^*$
CHI ohne AT	262 ± 8	$338 \pm 5^*$	$354 \pm 10^*$	$365 \pm 10^*$	$328 \pm 9^*$
CHI mit AT	243 ± 12	$312 \pm 10^*$	$331 \pm 10^*$	$342 \pm 6^*$	$303 \pm 8^*$
CHI nach DnX	280 ± 5	$332 \pm 10^{*\#}$	$356 \pm 10^*$	$369 \pm 10^{*\#}$	$339 \pm 8^*$

* $p < 0,05$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand auf dem Laufband innerhalb derselben Gruppe, \dagger $p < 0,05$ im Vergleich zum Wert der Gruppe Herzgesund ohne AT, # $p < 0,05$ im Vergleich zur Gruppe Herzgesund nach DnX

Der MAP stieg innerhalb der ersten 30 Sekunden der akuten Kurzzeitbelastung aller Gruppen mit intaktem renalen Nervengeflecht signifikant an ($p < 0,05$) und änderte sich nachfolgend bis zur Beendigung des Experimentes nicht (Tabelle 3). Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den untrainierten und trainierten Tieren mit oder ohne CHI (Herzgesund ohne AT: $n=13$, CHI ohne AT: $n=6$, CHI mit AT: $n=7$).

Ein ähnlicher Kurvenverlauf lag auch für die Gruppe der renal denervierten Tiere vor, obwohl der Anstieg des MAP während der Intervention bei den herzgesunden Kaninchen ($n=5$) nicht signifikant war. Es wurde ein tendenziell niedrigerer MAP im Zustand der CHI ($n=5$) beobachtet.

Tabelle 3: Veränderungen des MAP während der akuten Belastung auf dem Laufband

Zeit [min]	0	0,5	2	5	6
Herzgesund ohne AT	85,8 \pm 3,2	104,5 \pm 4,6*	100,2 \pm 4,1*	102,1 \pm 3,7*	91,3 \pm 3,4
Herzgesund mit AT	86,3 \pm 2,4	101,4 \pm 1,6*	94,8 \pm 3,8*	98,3 \pm 4,6*	91,5 \pm 2,4
Herzgesund nach DnX	92,2 \pm 4,1	99,5 \pm 4,5	104,7 \pm 5,5	102,5 \pm 6,9	92,6 \pm 2,5
CHI ohne AT	81,8 \pm 3,9	97,9 \pm 4,5*	100,6 \pm 8,8*	93,6 \pm 5,0*	88,9 \pm 2,8
CHI mit AT	79,4 \pm 3,4	94,3 \pm 3,4*	91,2 \pm 3,6*	89,3 \pm 3,2*	89,8 \pm 3,6
CHI nach DnX	83,7 \pm 3,2	94,5 \pm 3,0*	93,2 \pm 4,9*†	93,8 \pm 4,4*	81,8 \pm 3,3†

* $p < 0,05$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand auf dem Laufband innerhalb derselben Gruppe, † $p < 0,05$ im Vergleich zur Gruppe Herzgesund nach DnX

3.6 Veränderungen während akuter Hypoxie

3.6.1 Veränderungen während akuter Hypoxie ohne medikamentöse Vorbehandlung

Die Ergebnisse der RBF- und RGL-Aufnahmen während einer akuten Hypoxie-Intervention werden in Abb. 6 präsentiert. In den herzgesunden Tieren ohne AT ($n=16$) fiel der RBF von $49,2 \pm 1,2$ ml/min auf $7,7 \pm 2,2$ ml/min innerhalb der ersten 2 Minuten der Belastung ($p < 0,001$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand in

der für das Experiment vorgesehenen Plexiglaskammer). Während der nachfolgenden 4 Minuten erholte sich der RBF bis zu einem Wert von $29,0 \pm 2,9$ ml/min nach 6 Minuten der akuten Hypoxie ($p < 0,001$ im Vergleich zum Wert 2 Minuten nach Beginn der Belastung). Mit Beginn der Veränderung der Sauerstoffkonzentration zurück auf 21% stieg der RBF deutlich über den Ausgangswert im Ruhezustand vor der Hypoxie auf $59,5 \pm 3,2$ ml/min an ($p < 0,01$).

Bei den untrainierten Kaninchen mit CHI ($n=6$) fiel der RBF zu Beginn des Experimentes in ähnlicher Weise ab wie bei den herzgesunden Tieren, erholte sich jedoch deutlich langsamer während der folgenden Hypoxiezeit. Somit ergab sich ein RBF von $12,6 \pm 4,0$ ml/min nach 6 Minute unter hypoxischen Atemgasverhältnissen, welcher Wert sich statistisch signifikant von dem der herzgesunden Kaninchen ohne AT unterschied ($p < 0,05$; Abb. 6A). Der Kurvenverlauf der Tiere mit CHI, welche ein AT absolvierten ($n=5$), unterschied sich nicht mit statistischer Relevanz von jenem der herzgesunden Kaninchen ohne AT (Abb. 6A). Hieraus ergab sich ebenfalls ein signifikanter Unterschied zwischen den trainierten und untrainierten Tieren mit CHI ($p < 0,05$).

Die relativen Veränderungen des RBF während der Intervention nach 2 Minuten im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand unterschieden sich nicht zwischen den untrainierten und trainierten Kaninchen mit CHI (Reduktion auf 8 ± 3 % vs. 10 ± 2 %). Jedoch wurde eine signifikante Differenz der relativen Veränderungen nach 6 Minuten der akuten Hypoxie festgestellt. Bei den untrainierten Tieren lag der RBF bei 37 ± 15 % des Ausgangswertes im Ruhezustand, während bei den trainierten Kaninchen mit einem relativen Wert von 73 ± 12 % eine deutlich abgeschwächte Reduktion des RBF festgestellt wurde ($p < 0,05$). Diese Veränderungen sind in Abb. 6C ersichtlich.

Die Kurve der herzgesunden Tiere nach absolviertem AT ($n=5$) unterschied sich zu keinem Zeitpunkt von jener der untrainierten herzgesunden Kaninchen.

Ähnliche Ergebnisse wie bei dem RBF wurden für die RGL gefunden (Abb. 6B). Bei den herzgesunden Kaninchen ohne AT ($n=16$) fiel die RGL von $0,61 \pm 0,02$ ml/min/mmHg auf $0,08 \pm 0,02$ ml/min/mmHg innerhalb der ersten 2 Minuten der akuten Hypoxie ($p < 0,001$). Anschließend erfolgte ein gradueller Anstieg bis auf $0,33 \pm$

0,04 ml/min/mmHg am Ende des Experimentes nach Minute 6 ($p < 0,001$) und eine Normalisierung auf Normalwerte nach Beendigung der Intervention.

Die Kurve der untrainierten Kaninchen nach induzierter kardialer Dysfunktion ($n=6$) zeigte einen wesentlich flacheren Verlauf ab dem Zeitpunkt der minimalen RGL in Minute 2. Daraus ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede sowohl zu der Gruppe der herzgesunden Kaninchen ohne AT als auch zu den trainierten Tieren mit CHI ($n=5$) ($p < 0,05$).

Ähnlich wie bei den Ergebnissen des RBF waren die relativen Veränderungen der RGL nach 2 Minuten der Hypoxie nicht signifikant unterschiedlich zwischen den untrainierten und trainierten Tieren mit CHI ($6 \pm 2\%$ vs. $9 \pm 2\%$ des Ausgangswertes im Ruhezustand). Nach 6 Minuten der Intervention waren hingegen signifikante Veränderungen erkennbar. Bei den untrainierten Kaninchen mit CHI wurden $32 \pm 13\%$ des Ausgangswertes im Ruhezustand erreicht, wohingegen es bei den trainierten Tieren mit kardialer Dysfunktion $73 \pm 15\%$ waren ($p < 0,05$). Dies ist in Abb. 6D ersichtlich.

Die Kurve der herzgesunden Tiere mit AT ($n=5$) unterschied sich nicht signifikant von jener der herzgesunden Kaninchen ohne AT.

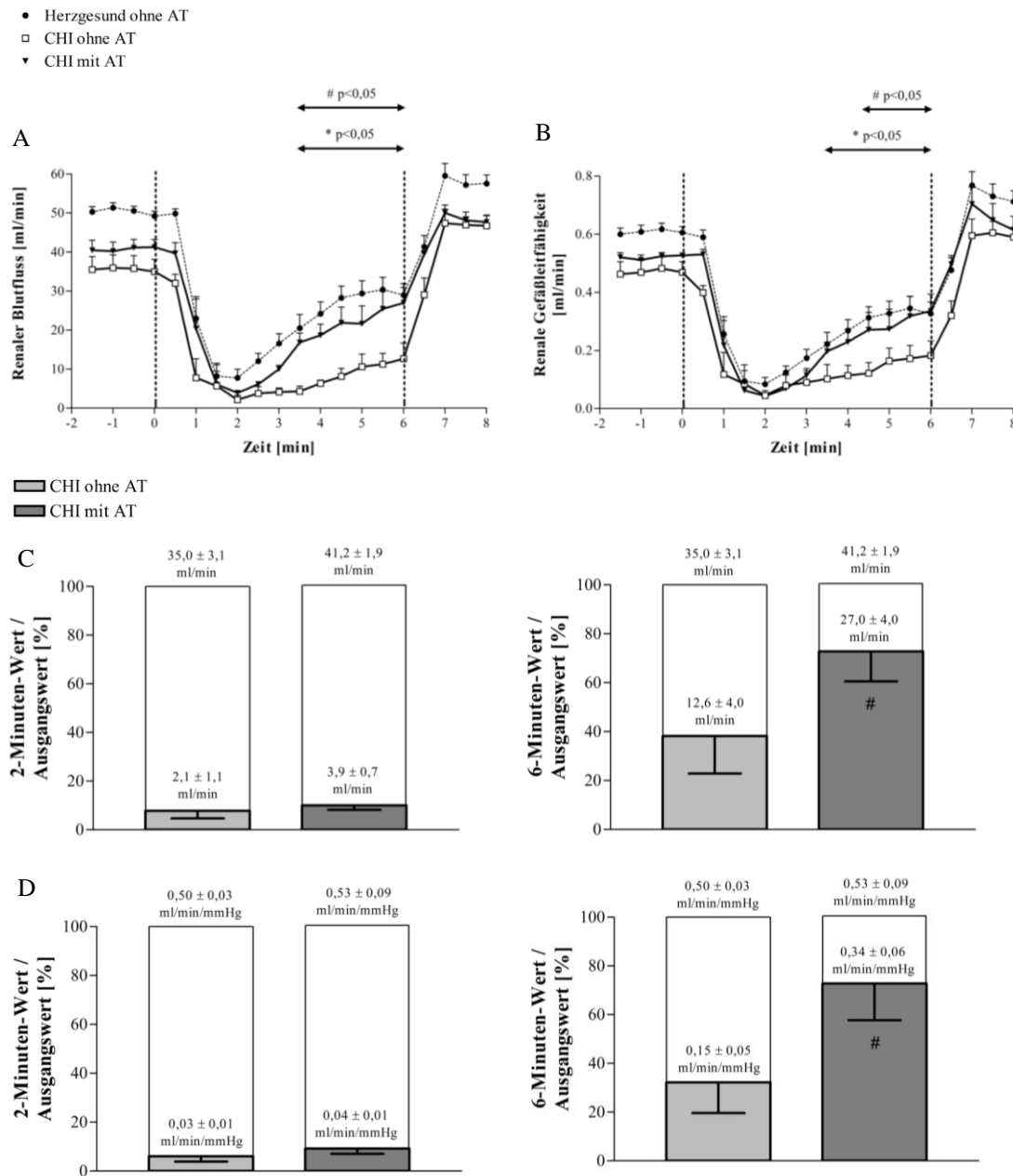


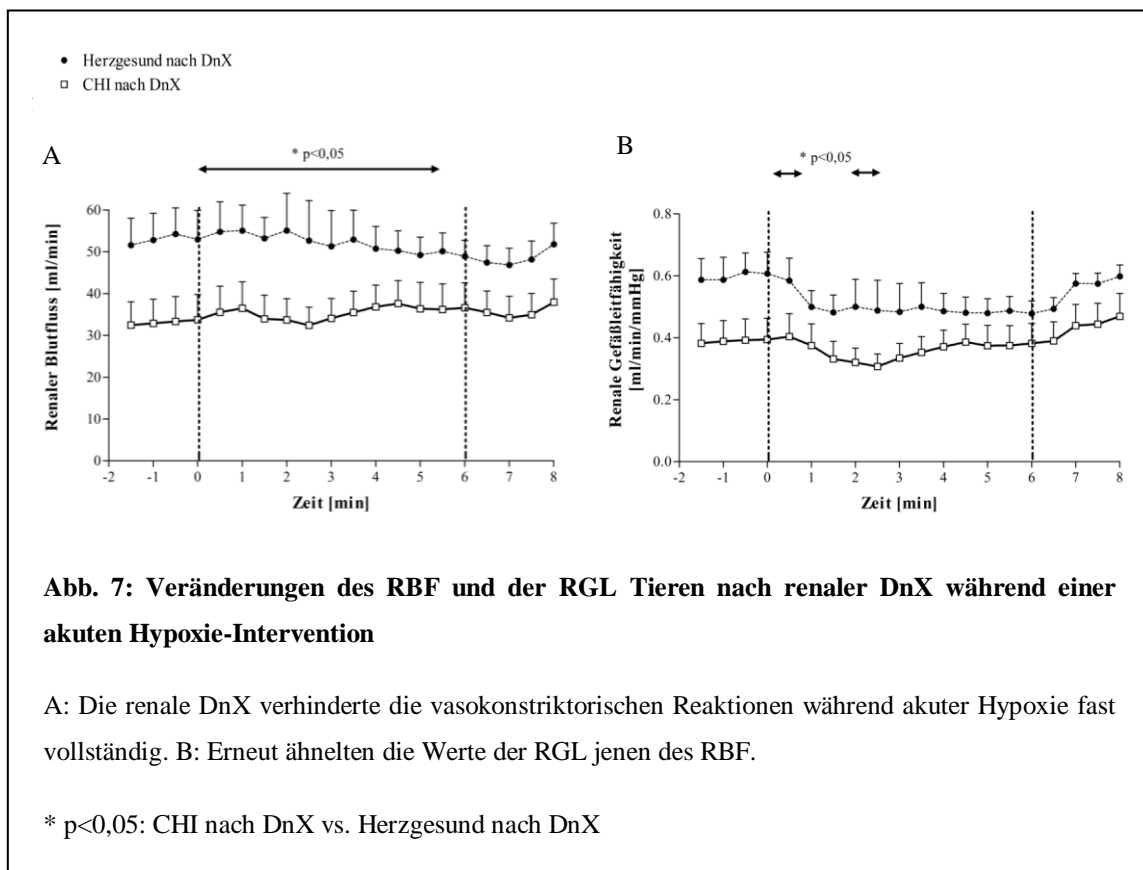
Abb. 6: Veränderungen des RBF und der RGL von Tieren mit intakten renalen sympathischen Nervenfasern während einer akuten Hypoxie-Intervention

A: Der RBF während akuter Hypoxie war deutlich stärker vermindert im Zustand der CHI ohne AT im Vergleich zu herzgesunden Tieren. AT zeigte einen protektiven Effekt. B: Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Aufnahmen der RGL beobachtet. C: Der RBF zeigte deutlich stärkere Abfälle während der Intervention im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand bei den untrainierten als bei den trainierten Kaninchen mit CHI. D: Das gleiche Ergebnis zeigte sich auch bei der RGL.

* p<0,05: CHI ohne AT vs. Herzgesund ohne AT, # p<0,05: CHI ohne AT vs. CHI mit AT (Veränderungen innerhalb einer Gruppe werden zu Zwecken der Übersichtlichkeit nicht aufgezeigt)

Auch während der akuten Hypoxie-Intervention konnten veränderte Ergebnisse nach renaler DnX gefunden werden, da die vasokonstriktive Reaktion des renalen Gefäßbettes deutlich abgeschwächt wurde. Dies ist Abb. 7A zu entnehmen. In den herzgesunden Tieren nach DnX (n=5) fiel der RBF während der Intervention lediglich von einem Ausgangswert im Ruhezustand von $53,0 \pm 6,9$ ml/min auf einen Minimalwert von $48,9 \pm 3,8$ ml/min nach 6 Minuten. Dieser Abfall war nicht statistisch signifikant. Ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den Aufnahmen der Tiere mit CHI nach DnX (n=5) beobachtet. Im Vergleich der denervierten Tiere im herzgesunden Zustand und nach Induktion der CHI war dabei während der meisten Zeitpunkte eine statistische Signifikanz zu finden ($p < 0,05$).

Die renale DnX konnte auch den Abfall der RGL während akuter Hypoxie weitgehend verhindern. Die Werte fielen bei den herzgesunden Tieren (n=5) lediglich von $0,68 \pm 0,10$ ml/min/mmHg auf ein Minimum von $0,53 \pm 0,07$ ml/min/mmHg nach 6 Minuten. Dies war statistisch deutlich signifikant gegenüber den noch herzgesunden Kaninchen mit intaktem renalen Nervenfasersystem ($p < 0,001$). Nach Induktion der kardialen Dysfunktion (n=5) war ein ähnlicher Kurvenverlauf wie im herzgesunden Zustand zu beobachten, jedoch auch hier mit niedrigeren Werten (teilweise $p < 0,05$). Dies ist in Abb. 7B zu erkennen.



Die Aufnahmen der HF während der akuten Hypoxie-Intervention sind in Tabelle 4 dargestellt. Bei den herzgesunden Tieren ohne AT ($n=16$) fiel die HF innerhalb der ersten 1,5 Minuten der Intervention signifikant von $217 \pm 7 \text{ min}^{-1}$ auf $158 \pm 8 \text{ min}^{-1}$ ($p < 0,001$ im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand in der Plexiglaskammer) und erholte sich bis zu einer HF von $183 \pm 7 \text{ min}^{-1}$ während der folgenden Zeit bis nach 6 vollendeten Minuten in der Hypoxie ($p < 0,05$ im Vergleich zum Wert 1,5 Minuten nach Beginn der Intervention). Die HF der herzgesunden trainierten Tiere ($n=5$) war zu allen Zeitpunkten etwas niedriger als jene der Kaninchen ohne AT, es ergab sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied.

Zwischen den untrainierten ($n=6$) und trainierten ($n=5$) Tieren mit CHI ergaben sich keine Unterschiede während der Hypoxie-Intervention. Die minimale HF wurde nach 1,5 Minuten mit einem Wert von $174 \pm 19 \text{ min}^{-1}$ bei den untrainierten und von $180 \pm 17 \text{ min}^{-1}$ bei den trainierten Tieren mit CHI erreicht.

Der Verlauf der HF bei den renalen denervierten Tieren ($n=5$) unter hypoxischen Bedingungen ähnelte jenem der Kaninchen mit intaktem renalen Nervengeflecht. Es

wurden im Zustand der CHI leicht höhere Werte beobachtet als ohne kardiale Dysfunktion. Auch jene Daten sind Tabelle 4 entnehmbar.

Tabelle 4: Veränderungen der HF während einer akuten Hypoxie-Intervention					
Zeit [min]	0	0,5	2	6	7
Herzgesund ohne AT	217±7	221±7	158±8*	183±7*	267±12*
Herzgesund mit AT	203±6	200±8	132±5*	161±17*	245±5*
Herzgesund nach DnX	228±5	233±8	190±7*	214±9	278±10*
CHI ohne AT	248±8	253±9	193±17*	199±15*	280±10*
CHI mit AT	217±16	219±14	181±20	193±15	247±11†
CHI nach DnX	250±8#	235±16	208±8*	222±8*	275±8*

* p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand in der Plexiglaskammer derselben Gruppe,
† p<0,05 im Vergleich zur Gruppe CHI ohne AT, # p<0,05 im Vergleich zur Gruppe Herzgesund nach DnX

Der MAP stieg innerhalb der ersten zwei Minuten der akuten 5%igen Hypoxie bei allen Gruppen mit intakten renalen sympathischen Nervenfasern signifikant an (n=16) (p<0,05) und blieb erhöht bis zum Ende des Experimentes. Ein statistisch relevanter Unterschied zwischen den untrainierten und trainierten Kaninchen im herzgesunden Zustand bzw. mit CHI (Herzgesund ohne AT: n=5, CHI ohne AT: n=6, CHI mit AT: n=5) wurde nicht festgestellt. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgelistet.

Auch bei den renal denervierten Tieren (n=5) wurde ein Anstieg des MAP unter hypoxischen Atemgasverhältnissen festgestellt (p<0,05). Es ergaben sich keine relevanten Unterschiede zu den Kaninchen mit intakten renalen sympathischen Nervenfasern.

Tabelle 5: Veränderungen des MAP während einer akuten Hypoxie-Intervention

Zeit [min]	0	0,5	2	6	7
Herzgesund ohne AT	81,7±2,0	84,1±2,1	96,1±2,4*	89,0±1,9*	78,0±2,2*
Herzgesund mit AT	80,6±3,3	86,9±1,9	101,4±3,4*	88,0±3,4*	79,5±3,5
Herzgesund nach DnX	78,5±2,7	85,3±3,7	102,7±5,5*	94,4±5,7*	72,5±2,2
CHI ohne AT	73,8±2,9	79,1±3,9*	89,4±4,6*	84,4±3,3*	69,9±3,0
CHI mit AT	79,0±2,2	80,1±2,2	90,1±3,3*	81,7±4,4	73,5±3,9
CHI nach DnX	78,6±4,8	81,4±6,6	96,7±5,2*	88,5±5,4*	70,5±5,0*

* p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand in der Plexiglaskammer derselben Gruppe

3.6.2 Veränderungen während akuter Hypoxie nach α_1 -adrenerger Blockade

Um den Einfluss von α_1 -adrenergen Rezeptoren auf den RBF während der akuten Hypoxie-Intervention zu testen, wurde sowohl den herzgesunden Tiere ohne bzw. mit AT als auch den untrainierten und trainierten Kaninchen mit CHI eine Bolus-Injektion von 0,3mg/kg Prazosin vor der Hypoxie-Belastung verabreicht.

In den herzgesunden Tieren ohne AT (n=16) veränderte sich der RBF nicht signifikant im Ruhezustand nach der Prazosin-Gabe ($46,1 \pm 2,3$ vs. $47,1 \pm 1,9$ ml/min), während dies bei der RGL ($0,57 \pm 0,03$ vs. $0,71 \pm 0,04$ ml/min/mmHg, p<0,05) und dem MAP ($81,7 \pm 2,0$ vs. $67,1 \pm 2,9$ mmHg, p<0,01) der Fall war. Ebenfalls stieg die HF von 217 ± 7 min⁻¹ auf 263 ± 5 min⁻¹ nach der Prazosin-Injektion im Ruhezustand an (p<0,001). Bei den herzgesunden Tieren nach Vollendung eines AT-Protokolls (n=5) wurden jene Reaktionen auf die Prazosin-Gabe nicht beobachtet. Weder der MAP noch der RBF änderten sich signifikant, sodass auch die RGL konstant blieb. Ein Anstieg der HF wurde hingegen ebenfalls bei den trainierten Tieren beobachtet (203 ± 6 min⁻¹ vs. 234 ± 10 min⁻¹, p<0,05).

Bei den Tieren mit experimenteller CHI war ein Abfall des MAP zu beobachten (CHI ohne AT (n=6): $73,8 \pm 2,9$ mmHg vs. $65,3 \pm 2,8$ mmHg, p=0,06; CHI mit AT (n=5):

79,0 ± 2,2 mmHg vs. 60,4 ± 2,9 mmHg, $p < 0,001$). Erneut wurde der RBF nicht signifikant beeinflusst, was eine Erhöhung der RGL nach sich zog. Bei den herzinsuffizienten Kaninchen sowohl mit als auch ohne AT unterlag die HF keinem statistisch signifikanten Unterschied.

Während der 5%igen Hypoxie-Intervention wurde die vasokonstriktive Reaktion des renalen Gefäßbettes durch die Prazosin-Gabe gemildert. Dementsprechend war lediglich ein geringer Abfall des RBF zu beobachten. Minimalwerte wurden bereits nach 1,5 Minuten in herzgesunden Tieren ohne AT ($n=16$) erreicht ($\text{RBF} = 25,6 \pm 2,8 \text{ ml/min}$), woraus sich statistisch signifikante Unterschiede zu den Aufnahmen ohne α_1 -adrenerge Blockade ergaben ($p < 0,05$). Der Kurvenverlauf ist Abb. 8A zu entnehmen.

Sehr ähnliche Ergebnisse wurden auch bei den herzgesunden Kaninchen nach absolviertem AT ($n=5$) beobachtet. Bei den Aufnahmen des RBF wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den untrainierten und trainierten herzgesunden Tieren festgestellt.

Auch bei den Tieren mit CHI war ein deutlicher Unterschied während der akuten Hypoxie-Belastung im Vergleich zum Verlauf vor der α_1 -Rezeptor-Blockade im Sinne eines geminderten Abfalls erkennbar. Diese Ergebnisse sind in Abb. 8C zu finden. Maximalantworten wurden auch hier schon nach 1,5 Minuten der Intervention erreicht (CHI ohne AT nach Prazosin ($n=6$): $12,3 \pm 3,6 \text{ ml/min}$, CHI mit AT nach Prazosin ($n=5$): $14,8 \pm 2,4 \text{ ml/min}$). Bei dem direkten Vergleich zwischen den untrainierten und trainierten Kaninchen mit CHI nach einer Prazosin-Injektion waren im Gegensatz zu den Werten ohne die α_1 -Rezeptoren-Blockade keine Unterschiede mehr feststellbar, was daher einen starken Effekt des AT auf die α_1 -adrenergen Rezeptoren vermuten lässt.

Auch der Verlauf der RGL veränderte sich bei allen Gruppen stark nach Blockade des α_1 -adrenergen Rezeptors. Die Ergebnisse der herzgesunden Tiere ohne AT ($n=16$) sind in Abb. 8B dargestellt. Erneut sahen die Antworten auf die Hypoxie nach Prazosin-Gabe bei den herzgesunden Kaninchen mit regelmäßiger sportlicher Aktivität ($n=5$) sehr ähnlich aus, sodass sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Ähnliches galt für die herzinsuffizienten Tiere. Auch hier vermochte die α_1 -Rezeptor-Blockade den Abfall der RGL deutlich vermindern. Ebenso wie bei den Aufnahmen des RBF konnte nach Prazosin-Gabe kein relevanter Unterschied zwischen den untrainierten (n=6) und trainierten (n=5) Tieren während akuter Hypoxie mehr festgestellt werden (Abb. 8D).

Beim direkten Vergleich der Antworten während der akuten Hypoxie zwischen den Tieren mit intaktem renalen Nervenfasersystem nach Prazosin-Gabe und den Kaninchen nach renaler DnX wurden signifikante Unterschiede festgestellt. Dies traf sowohl auf die herzgesunden als auch auf die herzinsuffizienten Tiere zu. Abb. 9 verdeutlicht die unterschiedlichen Kurvenverläufe bei den Kaninchen mit CHI. Hieraus wird ersichtlich, dass die vasokonstriktive Reaktion während der Intervention durch die Prazosin-Gabe teilweise, durch die renale Denervation jedoch weitaus stärker gemindert wird ($p < 0,05$). Während der RBF der Tiere mit renaler Denervation konstant auf Höhe des Ausgangsniveaus von $33,7 \pm 6,1$ ml/min blieb, fiel jener der Kaninchen mit Prazosin von $32,3 \pm 2,6$ ml/min noch auf ein Minimum von $12,3 \pm 3,6$ ml/min ab ($p < 0,001$). Daraus ergaben sich fast durchgängig signifikante Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen während der Intervention ($p < 0,05$). Ähnliches ergab sich aus den Daten für die RGL.

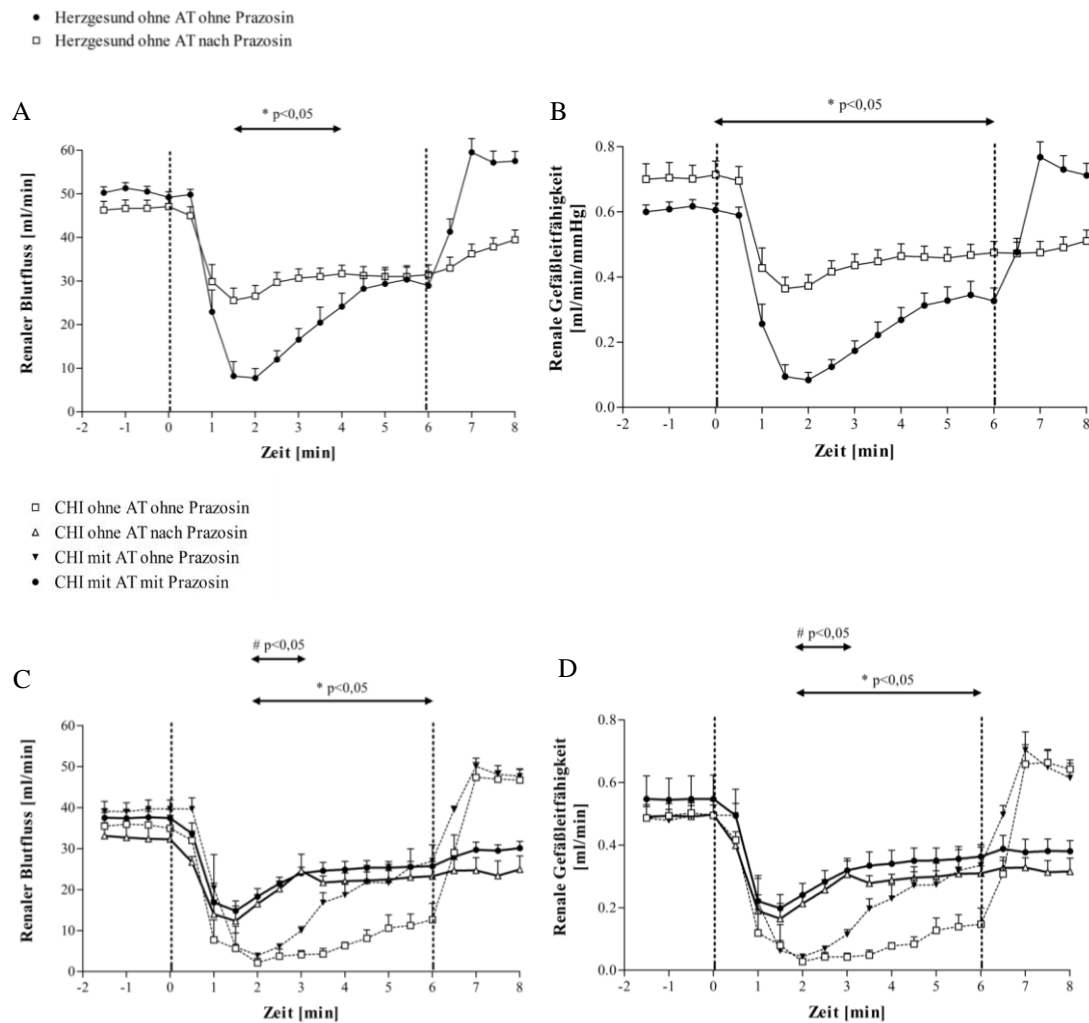
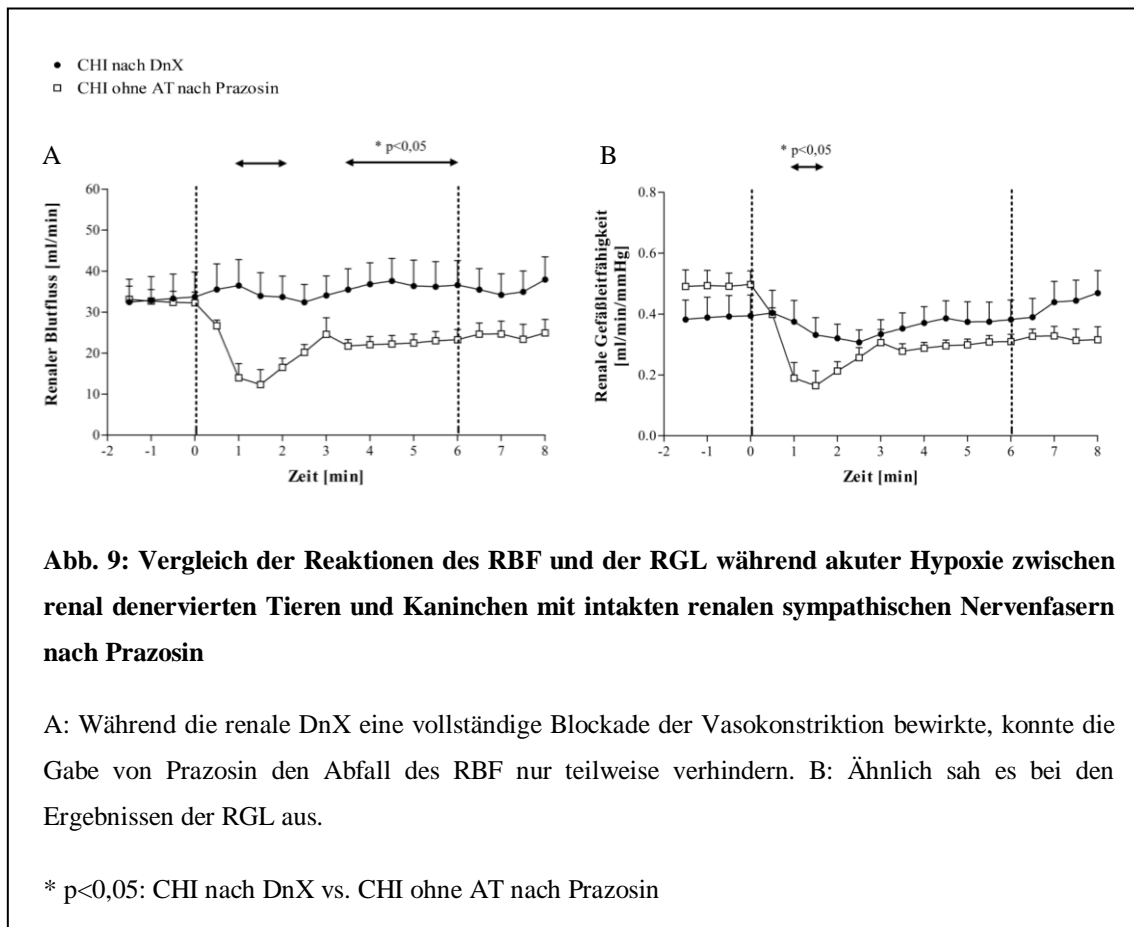


Abb. 8: Veränderungen des RBF sowie der RGL während akuter Hypoxie nach Prazosin-Gabe

A: Bei den herzgesunden Tieren ohne AT konnte die α_1 -adrenerge Blockade die akute Vasokonstriktion deutlich vermindern. B: Ähnliche Ergebnisse wurden bei der RGL gefunden. C: Nach α_1 -adrenerger Blockade wurden keine Unterschiede mehr zwischen den untrainierten und trainierten Tieren mit CHI festgestellt. Zur Veranschaulichung sind ebenso die Kurven der herzinsuffizienten Kaninchen ohne Prazosin-Behandlung dargestellt. D: Erneut ähnelten die RGL-Aufnahmen denen des RBF.

A und B: * $p < 0,05$: Herzgesund ohne AT nach Prazosin vs. Herzgesund ohne AT ohne Prazosin, C und D: * $p < 0,05$: CHI ohne AT ohne Prazosin vs. CHI ohne AT mit Prazosin, # $p < 0,05$: CHI mit AT ohne Prazosin vs. CHI mit AT mit Prazosin (signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen CHI ohne AT ohne Prazosin und CHI mit AT ohne Prazosin sind zu Zwecken der Übersichtlichkeit nicht dargestellt.)

(Veränderungen innerhalb einer Gruppe werden zu Zwecken der Übersichtlichkeit nicht aufgezeigt)



In den herzgesunden Tieren ohne AT (n=16) fiel die HF von $263 \pm 5 \text{ min}^{-1}$ auf $196 \pm 15 \text{ min}^{-1}$ nach 4 Minuten der akuten Hypoxie nach Prazosin-Injektion ($p<0,001$). Während der folgenden 2 Minuten änderte sich die HF nicht weiter signifikant. Bei den herzgesunden Kaninchen nach dem Absolvieren eines AT-Protokolls (n=5) lag die HF deutlich niedriger während der Ruhesituation vor der Intervention sowie während der akuten Hypoxie bis zum Zeitpunkt 1,5 Minuten nach Beginn der Stressors ($p<0,05$).

Während der akuten Hypoxie nach Prazosin-Injektion wurden keine deutlichen Differenzen zwischen den untrainierten (n=6) und trainierten (n=5) Kaninchen mit CHI ersichtlich. Beide Kurven fielen bis zum Zeitpunkt nach 4 Minuten des Experimentes (CHI ohne AT: $198 \pm 16 \text{ min}^{-1}$ vs. CHI mit AT: $195 \pm 16 \text{ min}^{-1}$; $p<0,05$ vs. Ausgangswert in Ruhesituation in derselben Gruppe) und fortan trat keine wesentliche Änderung bis zum Ende der Hypoxie mehr auf. Eine Übersicht der Werte zeigt Tabelle 6.

Tabelle 6: Übersicht der HF-Veränderungen während der akuten Hypoxie nach einer Prazosin-Injektion

Zeit [min]	0	0,5	1,5	6	7
Herzgesund ohne AT	263±5	260±6	219±14*	192±14*	209±15*
Herzgesund mit AT	233±10†	224±17†	168±8*†	192±13*	221±13
CHI ohne AT	258±7	257±6	208±14*	193±17*	225±17*
CHI mit AT	228±18	232±19	215±17	193±15*	202±14

* p<0.05 im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand, † im Vergleich zur Gruppe Herzgesund ohne AT

Bei den herzgesunden Tieren ohne AT (n=16) stieg der MAP von $67,1 \pm 2,9$ mmHg auf $72,2 \pm 4,2$ mmHg innerhalb der ersten 1,5 Minuten an (p<0,05). Bis zum Ende der Intervention nach 6 Minuten war folgend ein erneuter Abfall zurück auf das Niveau des Ausgangswertes zu verzeichnen. Eine ähnliche Tendenz war auch bei den herzgesunden Tieren zu beobachten, welche ein AT absolvierten (n=5), jedoch lag der MAP konstant höher (teilweise p<0,05).

Bei den Kaninchen mit CHI ohne AT (n=6) stieg der MAP von $65,3 \pm 2,8$ mmHg auf einen Maximalwert von $81,1 \pm 4,9$ mmHg nach 2,5 Minuten des Experimentes an (p<0,05). In der Vergleichsgruppe mit AT (n=5) war ein vergleichsweise niedrigerer MAP zu finden, jedoch waren die Ergebnisse nicht signifikant. Sowohl bei den untrainierten als auch bei den trainierten Tieren mit CHI fiel der MAP bis zum Ende der akuten Hypoxie nach 6 Minuten erneut. Die Ergebnisse des MAP aller Gruppen werden in Tab. 7 präsentiert.

Tabelle 7: Verlauf der MAP-Reaktionen von herzgesunden und herzinsuffizienten Tieren während 5%iger Hypoxie nach Prazosin-Gabe

Zeit [min]	0	0,5	1,5	6	7
Herzgesund ohne AT	67,1±2,9	66,0±3,0	72,2±4,2 [*]	67,8±3,6	77,5±3,8 [*]
Herzgesund mit AT	76,8±6,9	77,7±6,4	86,9±5,8 [*]	83,5±7,0 [†]	83,6±7,6
CHI ohne AT	65,3±2,8	67,4±3,5	78,3±4,4 [*]	75,2±5,9	75,5±7,3
CHI mit AT	60,4±2,9	60,7±2,8	66,6±3,8 [*]	61,7±3,3	70,6±5,9 [*]

* p<0,05 im Vergleich zum Ausgangswert im Ruhezustand, † p<0,05 im Vergleich zur Gruppe Herzgesund ohne AT

3.7 Bestimmung der α_{1A} -Proteinexpression im Nierenkortex

Um die Bedeutung des α_{1A} -adrenergen Rezeptors nach regelmäßigem AT weiter zu bestätigen, wurde die Proteinexpression in den Mikrogefäßen des Nierenkortex bestimmt. Dies ergab eine um 38,5 % verminderte Expression im Zustand der CHI nach erfolgter sportlicher Aktivität im Vergleich zu den untrainierten Tieren mit kardialer Dysfunktion (p<0,05). Jene Ergebnisse, welche in Abb. 10 veranschaulicht werden, lassen eine Downregulation des α_{1A} -adrenergen Rezeptors nach regelmäßigem AT vermuten.

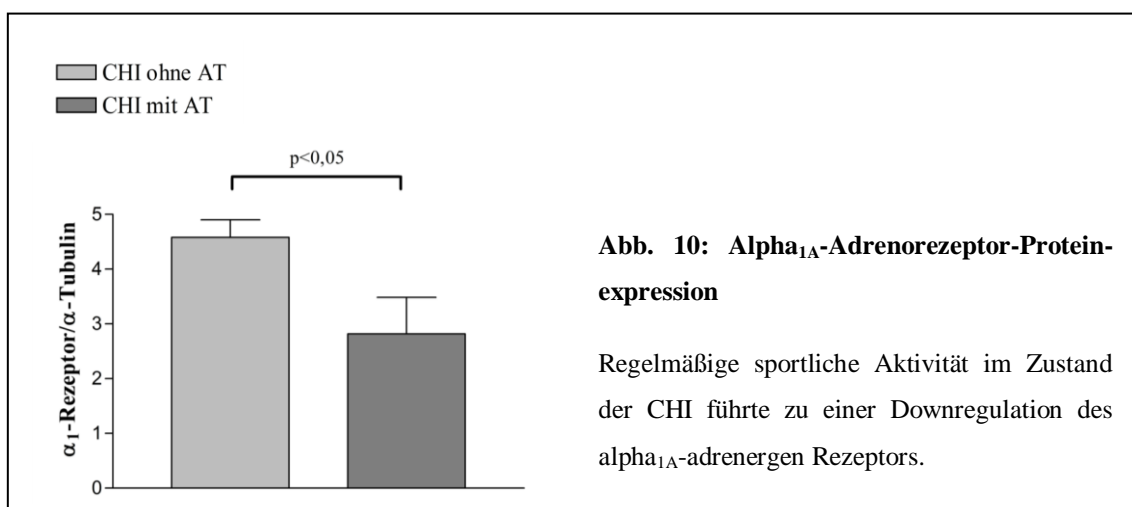


Abb. 10: α_{1A} -Adrenorezeptor-Protein-expression

Regelmäßige sportliche Aktivität im Zustand der CHI führte zu einer Downregulation des α_{1A} -adrenergen Rezeptors.

4 Diskussion

4.1 Modell der chronischen Herzinsuffizienz

Bei der CHI kommt es durch den erhöhten Energiemetabolismus während der Aktivitätssteigerung des Herzens über einen längeren Zeitraum hinweg zu strukturellen Veränderungen [51]. Dieser Prozess des kardialen Remodelings schließt die Hypertrophie [52], Apoptose [53] und Nekrose [54] der Kardiomyocyten sowie Fibrosierungen [55] und fibrilläre Kollagenvermehrungen [56] mit ein. Auf zellulärer Ebene finden Veränderungen der kontraktilen Eigenschaften [1] sowie des Metabolismus [57] der Myozyten und eine Desensibilisierung der β -adrenergen Rezeptoren [1] statt.

Makroskopisch werden 2 Formen der strukturellen Veränderungen am Herzen unterschieden: Die konzentrische Herzhypertrophie sowie die dilatative Kardiomyopathie. Neben hereditären Defekten treten erstere klassischer Weise bei Hypertension auf, während zweitens meist Herzrhythmusstörungen, eine KHK, eine Myokarditis oder ein Klappenvitium als Ursache haben. Jene Grunderkrankungen wurden differenziert genutzt, um in der Forschung anerkannte Modelle der CHI zu produzieren. Gern eingesetzt werden beispielsweise „Spontaneously Hypertensive Rats“ [58] oder die operative Konstriktion der aufsteigenden Aorta [59] zur Verursachung einer konzentrischen Linksherzhypertrophie. Weiterhin finden in vielen Laboren die Erzeugung eines myokardialen Infarktes [60] sowie der Einsatz von „Muscle Lim Protein Knockout Mice“ [61] und „Cardiomyocyte specific Overexpression of TNF- α Mice“ [62] Anwendung zur Produktion eines Modells der dilatativen Kardiomyopathie.

In dieser Studie wurde die CHI durch eine chronische Tachykardie induziert. Dieses Modell wurde bereits vor vielen Jahren an Hunden [63] und Schweinen [64] getestet und fand auch in unserem Labor zahlreiche Anwendungen [50][65]. Durch die aufgenommenen Daten der Echokardiografie konnten wir zeigen, dass die Methode geeignet ist, um eine signifikante CHI hervorzurufen. Als den primären Faktor zur Beurteilung der kardialen Dysfunktion kann dabei die verminderte EF herangezogen werden. Jene sank in unseren Experimenten von $69,5 \pm 1,3 \%$ bzw. $67,4 \pm 0,8 \%$ auf $38,9 \pm 0,7 \%$ bzw. $38,2 \pm 0,9 \%$ in den untrainierten sowie trainierten Tieren mit

intakten renalen sympathischen Nervenfasern ($p < 0,05$). Vergleichbare Veränderungen konnten in der Gruppe der unilateral renal denervierten Kaninchen festgestellt werden. Neben der Beurteilung der Symptome und äußerlichen Zeichen gilt die linksventrikuläre EF als entscheidender gerätegestützter Parameter zur Diagnose der systolischen Herzinsuffizienz [37]. Bestätigend wurde außerdem in der Studie das Herzgewicht bestimmt, welches bei den Tieren nach chronisch induzierter Tachykardie signifikant vergrößert vorgefunden wurde ($8,4 \pm 0,4$ g im herzgesunden Zustand vs. $10,4 \pm 0,4$ g bzw. $11,4 \pm 0,4$ g im Zustand der CHI ohne und mit AT, $p < 0,05$) und somit die kardiale Hypertrophie untermauert.

4.2 Entwicklung einer chron. Niereninsuffizienz bei kardialer Dysfunktion

Zusätzlich zur Beurteilung der linksventrikulären EF sowie der New York Heart Association function class (NYHA) stellt die renale Dysfunktion einen wichtigen prognostischen Faktor für den Zustand der CHI dar und ist mit einer erhöhten Mortalitätsrate bei herzinsuffizienten Patienten assoziiert [20]. Als einfache Erklärung für die verschlechterte Nierenfunktion wurde bereits frühzeitig das verminderte Herzminutenvolumen sowie der daraus folgende reduzierte RBF beschrieben [22]. Jedoch wurde auch bei herzinsuffizienten Patienten mit normaler systolischer Funktion ein erhöhtes Serumkreatinin gefunden [66] so dass ersichtlich wird, dass neben der reinen Pumpfunktion des Herzens weitere Faktoren bei der Entstehung des CNV eine Rolle spielen.

Primär wichtig für jene weiteren Prozesse ist die Aktivierung des RAAS. Angiotensin II ist ein potentieller Stimulator für NADPH-Oxidasen und führt somit zur Bildung von Reactive Oxygen Species (ROS) in den Fibroblasten, endothelialen Zellen, glatten Gefäßmuskelzellen, mesangialen und tubulären Zellen sowie in den Podozyten der Nieren [67]. ROS tragen wiederum zu den Prozessen Altern, Entzündung und fortschreitende Organdysfunktion bei [68]. Im Speziellen konnte nachgewiesen werden, dass ROS zum einen zum kardialen Remodeling [69], zum anderen jedoch auch zu renaler Dysfunktion führen [70]. Zusätzlich inaktivieren ROS den Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) und steigern dadurch Endotheldefekte [68]. Erhöhte Angiotensin II-Spiegel führen weiterhin direkt zur Produktion von

proinflammatorischen Mediatoren wie den TNF- α , IL-6 und den Transkriptionsfaktor NF κ B und bewirken dadurch eine renale Fibrose [71].

Angiotensin II stimuliert weiterhin die Aldosteron-Freisetzung, welche wiederum eine verstärkte Natrium-Rückresorption und folgend eine verminderte Diurese nach sich zieht. Neben diesen die Hämodynamik beeinflussenden Effekten führt eine gesteigerte Aldosteron-Konzentration zur Aktivierung von Makrophagen, welche Fibrosierungen von Herz und Niere hervorrufen [72]. Ebenso wie Angiotensin II konnte auch Aldosteron als potentieller Aktivator von ROS identifiziert werden [73].

Als weiteren wichtigen Faktor der Entwicklung eines CNV bei CHI ist die vermehrte sympathische Aktivität zu nennen. Dies geschieht durch eine Vielzahl verschiedener Wege. Zum einen spielt hierbei eine Veränderung der sympatho-modulierenden Effekte eine wichtige Rolle. Während die sympatho-inhibitorischen Reflexe wie der Barorezeptor-Reflex unterdrückt werden, laufen die sympatho-exzitatorischen Reflexe wie der kardiale Sympathikus-Afferenz-Reflex sowie der arterielle Chemorezeptor-Reflex gesteigert ab [74][75]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass lokales Angiotensin II und Aldosteron im Gehirn zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität führen [76][77]. Schließlich wurde belegt, dass peripher zirkulierendes Angiotensin II die Neurotransmitterausschüttung an den sympathischen Nervenendigungen erhöht und den Noradrenalin-Reuptake verhindert sowie sympathische Ganglia stimuliert [78].

Die erhöhte sympathische Aktivität führt zu einer Reduktion der β -Adrenorezeptor-Dichte und β -Adrenorezeptor-Sensitivität [79]. Außerdem konnte belegt werden, dass es durch die vermehrten Katecholamine zu linksventrikulärer Hypertrophie sowie Apoptose der Kardiomyozyten kommt [80][81]. Bezüglich der Nierenfunktion konnte mehrfach ein vasokonstriktiver Einfluss der RSNA bestätigt werden [82][83]; des Weiteren führt eine gesteigerte sympathische Aktivität zur Aktivierung des RAAS und damit zur Auslösung oben beschriebener Mechanismen.

Gottlieb et al. konnten aus ihrer Studie an herzinsuffizienten Patienten einen Beitrag von Adenosin am Fortschreiten der renalen Dysfunktion ableiten [84]. Dieser lokale Mediator verursachte vasokonstriktorische Reaktionen und wirkte sich somit negativ auf das Urinvolumen sowie die GFR aus. Ergebnisse aus der PROTECT (Placebo-

Controlled Randomized Study of the Selective Adenosine A1 Receptor Antagonist Rolofylline for Patients Hospitalized with Acute Decompensated Heart Failure and Volume Overload to Assess Treatment Effect on Congestion and Renal Function)-Studie ergaben jedoch keinen positiven Effekt von Adenosin-Rezeptor-Blockern bei Patienten mit akutem renalen Syndrom.

Weiterhin konnte in Studien nachgewiesen werden, dass der erhöhte zentrale Venendruck (ZVD), wie er bei der CHI typischer Weise auftritt, einen entscheidenden Einfluss auf die Nierenfunktion ausübt. Bereits 1931 wurde von Winton der Prozess beschrieben, dass ein steigender ZVD die Urinproduktion herabsetzen kann [85], was sich durch die renale venöse Hypertension erklären lässt. Daten aus der ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness)-Studie ergaben außerdem, dass Serum-Kreatinin-Level mit dem rechtsatrialen Druck assoziiert waren [86].

Ein schlussendlich ebenso wichtiger Einflussfaktor bei der Entstehung eines kardioresenalen Syndroms ist die Ausbildung einer Anämie. In der CHARM (Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Morbidity and Mortality)-Studie konnte gezeigt werden, dass ein verminderter Hämoglobingehalt einen unabhängigen negativen Prognosefaktor für Patienten mit CHI darstellt [87].

Aus den oben genannten Ausführungen zeigt sich, dass neben sekundären Remodeling-Prozessen die veränderten Druckverhältnisse sowie die verminderte Sauerstoffversorgung zentrale Reaktionsmechanismen bei der Entstehung der renalen Dysfunktion bei geminderter Herzleistung darstellen. In den vorliegenden Untersuchungen wurden Veränderungen der Nierendurchblutung im Rahmen der CHI als eine Ursache der fortschreitenden renalen Dysfunktion genauer untersucht, welche zu veränderten hämodynamischen Filtrations-Effekten und zu renaler Atrophie mit assoziierter Veränderung der Serum-Kreatinin-Konzentration führen können [88].

In unseren Untersuchungen sank der RBF von ursprünglich $52,5 \pm 1,8$ ml/min auf $33,1 \pm 2,1$ ml/min nach Induktion der CHI in Ruhesituationen ($p < 0,05$). Entsprechend den Ergebnissen von Kilcoyne et al. ist anzunehmen, dass dabei vor allem der Blutfluss des äußeren Nierenkortex gedrosselt wurde [89]. Wie bereits diskutiert, könnte die gesteigerte RSNA bei kardialer Dysfunktion ursächlich für die verminderte

Nierendurchblutung sein. Für diese These spricht der höhere RBF mit einem Wert von $40,8 \pm 4,8$ ml/min bei unilateral renal denervierten im Vergleich zu bilateral innervierten Tieren mit CHI ($p=0,09$).

Trotz renaler DnX war jedoch ein deutlicher Abfall des RBF nach Induktion der CHI zu verzeichnen. Zur Verifizierung der erfolgreichen unilateral durchgeführten operativen Entfernung aller sympathischen Nervenfasern wurde der Noradrenalinegehalt beider Nieren nach Beendigung aller Experimente und Entnahme der Organe bestimmt. Durch die Reduktion des Transmittergehaltes um $94,8 \pm 1,4$ % nach DnX ist von einer erfolgreichen operativen Maßnahme auszugehen. Somit ist anzunehmen, dass noch weitere Mechanismen auf den RBF einwirken und sich die Regulation der Nierendurchblutung im Zustand der CHI komplex gestaltet. Bisherige Studien legen nahe, dass Angiotensin II, Adenosin, Thromboxan A2 und Endothelin 1 weitere Mediatoren der renalen Vasokonstriktion bei kardialer Dysfunktion unabhängig sympathischer Effekte sein könnten [90]. Weiterhin ist der Einfluss von Urotensin-II zu untersuchen [91].

Neben den Veränderungen des RBF während Ruhesituationen konnten wir eine verstärkte Vasokonstriktion während einer akuten sportlichen Belastung sowie einer Hypoxie-Intervention bei herzinsuffizienten im Vergleich zu kardial gesunden Tieren nachweisen. Beide Stressoren besitzen auch klinische Bedeutung im Alltag von an CHI erkrankten Patienten. Zum einen treten körperliche Belastungen beispielsweise im Rahmen vom Treppensteigen häufig auf. Zum anderen besitzt eine akute Hypoxie bei einem akuten Schlaf-Apnoe-Syndrom besondere Relevanz. Diese tritt bei Patienten mit CHI laut einer Studie von Sin et al. mit einer Prävalenz von 38% bei Männern und 31% bei Frauen auf [92].

4.3 Mediatoren der akuten Vasokonstriktion im Nierenkortex

Bisherige Studien legen den Verdacht nahe, dass reflexartige Steigerungen der RSNA ursächlich für akute vasokonstriktorische Reaktionen im Nierenkortex sind [93]. Dieses Erkenntnis konnten wir durch unsere Ergebnisse untermauern, da eine durchgeführte renale DnX einen Abfall des RBF sowohl in den herzgesunden als auch herzinsuffizienten Tieren fast vollständig verhindern konnte. Im Gegensatz zu den

Untersuchungen von Millard et al. konnten wir das renale Nervenplexus als alleinigen Mediator der Vasokonstriktion eruieren [24].

Verschiedene Transmitter und Rezeptoren spielen bei der Auslösung einer sympathischen Reaktion eine Rolle. Allgemein bekannt ist, dass Noradrenalin der Hauptmediator einer sympathischen Antwort auf Reize darstellt, welcher primär an α - und β -adrenergen Rezeptoren angreift. Auf die glatte Gefäßmuskulatur im Nierenkortex hat vorrangig der α_1 -Rezeptor Einfluss [25].

In unseren Experimenten haben wir die Bedeutung des α_1 -Rezeptors an der akuten Vasokonstriktion während einer Belastung unter hypoxischen Atemgasverhältnissen genauer untersucht. Dabei hat sich herausgestellt, dass sowohl bei Tieren mit normaler als auch mit beeinträchtigter kardialer Funktion die akute i.v. Bolus-Injektion von 0,3 mg/kg Prazosin die Vasokonstriktion verringern, jedoch nicht komplett verhindern konnte. Dies könnte an einer inkompletten Blockade des α_1 -adrenergen Rezeptors liegen. Davon ist jedoch nicht primär auszugehen, da die gewählte Dosis den Blutdruckanstieg nach einer i.v. Injektion von 50 μ g/kg Körpergewicht Phenylephrin vollständig verhindern konnte. Insofern legen die Untersuchungen nahe, dass weitere Rezeptoren an der akuten Vasokonstriktion durch erhöhte sympathische Nervenaktivität beteiligt sind.

Bisherige Studien geben Hinweise darauf, dass vasokonstriktorische Reaktionen auch durch den α_2 -Rezeptor mit hoher Affinität zu Noradrenalin [94] sowie den β_2 -Rezeptor mit verhältnismäßig niedriger Affinität zu Noradrenalin [95] ausgelöst werden können. Neuere Studien lassen zudem vermuten, dass Noradrenalin nicht der einzige Mediator einer sympathischen Antwort ist. Untersuchungen durch DiBona et al. legen nahe, dass der Neuropeptid Y_1 -Rezeptor zur renalen Vasokonstriktion bei sympathischen Antworten beiträgt [96]. Unser Labor konnte vor kurzem belegen, dass gesteigerte renale sympathische Nervenaktivität eine Erhöhung der Angiotensin II-Rezeptor Typ 1 (AT_1R) Expression bewirkt [50]. Zu klären ist, ob die Stimulation des β_1 -adrenergen Rezeptors und folgende Beeinflussung des AT_1R durch Ang II zu vasokonstriktorischen Reaktionen während akuter Stresssituationen beitragen.

Zum anderen bleibt offen, welche weiteren Mediatoren die renale sympathische Nervenaktivität und damit indirekt die akute Vasokonstriktion beeinflussen. Bruno et al.

konnten einen Nachweis liefern, dass endogenes Endothelin 1 über den Endothelin_A-Rezeptor zu basalem sympathischen Gefäßtonus beiträgt [96]. In weiteren Studien müsste überprüft werden, welchen Einfluss dieser Mediator auf akute Vasokonstriktionen ausübt. Ähnlich sollte hinterfragt werden, inwieweit eine Freisetzung von Prostaglandin E den RBF während Akutereignisse modulieren kann [97].

4.4 Ausdauertraining als Therapieoption des kardiorenenalen Syndroms

4.4.1 Bedeutung des regelmäßigen Ausdauertrainings bei chron. Herzinsuffizienz

Als primäre Therapeutika bei der Behandlung von CHI mit reduzierter EF werden ACE-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptor-Blocker, Beta-Blocker, Aldosteron-Antagonisten und andere Vasodilatoren wie beispielsweise Nitroglycerin eingesetzt [98]. Lange galt das Ausüben von sportlichen Betätigungen für Patienten mit kardialer Dysfunktion als kontraindiziert, jedoch konnte in neueren Studien ein positiver Einfluss des AT auf die CHI bewiesen werden.

Smart und Marwick verdeutlichten, dass sportliche Aktivität eine verminderte Mortalität und eine geringere Rate an unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit CHI mit sich brachte [99]. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich aus der HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training)-Studie. Dort konnte sportliche Betätigung eine moderate Reduktion sowohl der Gesamtmortalität und der allgemeinen Anzahl der Krankenhauseinweisungen als auch der kardiovaskulären Mortalität und der durch Herzinsuffizienz bedingten Krankenhauseinweisungen herbeiführen [38]. Weiterhin konnten aus dieser Datensammlung Erkenntnisse über die Verbesserung des vom Patienten empfundenen Gesundheitszustandes gewonnen werden [100]. Van Tol et al. zeigten nach Einbeziehung von 35 randomisierten kontrollierten Studien eine Erhöhung der körperlichen Belastbarkeit sowie eine Steigerung der Lebensqualität auf [101].

Ein weitreichender Effekt des körperlichen AT, welcher zu den genannten Veränderungen führt, ist die Stärkung des aeroben Metabolismus. Vielfach konnte eine Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme ($V_{O_2 \text{ max}}$) bei herzinsuffizienten Patienten belegt werden [40][101]. Des Weiteren wurde eine Veränderung der

anaeroben Schwelle festgestellt [40] Ebenso kann regelmäßiges AT Verbesserungen im Bereich der Atemmuskulatur, der Knochenstabilität und des psychologischen Gesundheitszustandes erzielen [102] Lin et al. bewiesen wiederum, dass in herzinsuffizienten Ratten eine Reduktion des Serum-Kreatinins, Blut-Harnstoff-Stickstoffs, Arginin-Vasopressins sowie des Kollagen-Volumenanteils der Niere durch AT erreicht werden kann [103] Als ebenso wichtige Faktoren der trainingsbezogenen Effekte sind die Reaktionen des autonomen Nervensystems und die Veränderungen des kardiovaskulären Systems zu nennen, welche im Folgenden genauer beleuchtet werden.

4.4.2 Modell des regelmäßigen Ausdauertrainings

Lauftrainingseinheiten als Methode des regelmäßigen Ausdauertrainings fanden bereits in verschiedensten Studien an Nagetieren Anwendung [49][104][105]. Eine geläufige Variante zur Objektivierung des Trainingseffektes stellt die Bestimmung der maximalen Laufzeit bis zur Erschöpfung dar [106] und wurde auch in unseren Untersuchungen angewandt. Hierbei wurde bei herzgesunden und herzinsuffizienten Tieren mit Werten von $20,0 \pm 2,6$ min bzw. $18,2 \pm 1,2$ min vor Beginn des Trainings und Zeiten von $36,2 \pm 1,2$ min bzw. $35,8 \pm 3,4$ min nach der Durchführung des Trainings ein deutlicher Effekt nachgewiesen ($p < 0,05$).

Zusätzlich konnte eine Verringerung der Ruhe-HF als Indiz für einen vorliegenden Trainingseffekt eruiert werden [107]. Auch in unseren Untersuchungen wurde bei den trainierten Tieren im Vergleich zu den untrainierten Vergleichsgruppen eine niedrigere HF festgestellt. Auch wenn dies nur bei den herzgesunden Tieren signifikant war, so ließen die Aufnahmen bei herzinsuffizienten Kaninchen doch deutliche Tendenzen erkennen und bestätigen damit eine Veränderung auf Grundlage des Trainings.

4.4.3 Kardiovaskuläre Mechanismen der positiven Effekte des Ausdauertrainings

4.4.3.1 Kardiale Veränderungen im herzgesunden Zustand

Regelmäßiges AT kann am gesunden Herzen eine kompensatorische myokardiale Hypertrophie bewirken, welche im Rahmen des Leistungssports auch oft als Athletenherz bezeichnet wird [108]. Dabei ist davon auszugehen, dass sich die Zellgröße der Kardiomyozyten proportional steigert ohne Zeichen der myokardialen Hyperplasie. Klinisch manchmal schwierig von physiologischer Hypertrophie

abzugrenzen sind hypertrophische Kardiomyopathien. Letztere sind durch einen Verlust von Kardiomyozyten sowie Fibrosierungen gekennzeichnet, welche beim Athletenherz nicht vorzufinden sind [109].

Laut einer Analyse von Maron et al. kommt es bei etwa der Hälfte aller Sportler zu einem kardialen Remodeling, welches unter anderem mit Veränderungen der Herzhöhle Durchmesser und -volumina bei normaler systolischer und diastolischer Funktion einhergeht [110]. Beispielsweise fanden Pelliccia et al. in rund 15 % aller stark trainierten Athleten einen vergrößerten linken Ventrikel [111]. In unseren Untersuchungen dieser Studie sahen wir ähnliche Ergebnisse. Bei der Bestimmung der Herzgewichte wurde eine starke Tendenz zur kompensatorischen Hypertrophie bei trainierten Kaninchen im Vergleich zu den untrainierten Vergleichstieren festgestellt ($8,4 \pm 0,4$ g vs. $9,8 \pm 0,6$ g, $p=0,1$). Da jenes kardiale Remodeling jedoch auch bei unseren Experimenten nicht bei allen Tieren eintrat, waren die Ergebnisse knapp nicht signifikant. Ähnlich sah dies bei der Auswertung der echokardiografischen Daten aus. Auch hier wurden im arithmetischen Mittel leichte Vergrößerungen der linksventrikulären Diameter und Volumina festgestellt, welche jedoch ebenfalls nicht signifikant waren. Im Sinne eines Athletenherzens und in Abgrenzung zur dilatativen Kardiomyopathie bei CHI waren die EF sowie das FS hingegen nicht vermindert.

Als zugrunde liegende Mechanismen für die physiologische Hypertrophie der Kardiomyozyten nach regelmäßigem AT konnten eine gesteigerte kardiale sympathische Nervenaktivität sowie die vermehrte Bildung von kardialen Insulin-like Growth Factor-1 (IGF-1) eruiert werden [112]. Kardiales Endothelin 1, big Endothelin 1 und Angiotensin II waren hingegen in dieser Studie bei Sportlern im koronaren Sinus nicht erhöht. Weiterhin konnten Rinaldi et al. durch ihre Untersuchungen belegen, dass sportliche Aktivität die antioxidative Protektion im Myokard steigert und somit die Akkumulation von ROS-vermitteltem Zellschaden hinauszögert [113]. Gleichzeitig bewirkt AT eine reduzierte Bildung von ROS in den kardialen Mitochondrien, was unter anderem zu einer verstärkten Resistenz des Myokards gegenüber ischämischen Situationen beiträgt [114].

4.4.3.2 Vaskuläre Veränderungen im herzgesunden Zustand

Neben kardialen Veränderungen gibt es zahlreiche Studien, welche belegen, dass das Verwirklichen eines AT-Protokolls vielseitige Effekte auf das Gefäßsystem hat. Generell gesehen werden vier grundlegende Faktoren mit Einfluss auf die Regulation des Gefäßtonus unterschieden: das Endothel, die glatte Gefäßmuskulatur, der lokale Metabolismus sowie die sympathische Aktivität [102]. Durrant et al. zeigten in ihren Untersuchungen, dass AT im aeroben Bereich die Endothel vermittelte Vasodilatation durch die Verminderung von oxidativem Stress verbessern kann. Zugrunde liegende Mechanismen sind hierbei unter anderem die vermehrte Stimulation der Superoxiddismutase sowie eine Downregulation der NADPH-Oxidase [115]. Weiterhin konnte belegt werden, dass AT verstärkte myogen kontrollierte vasokonstriktorische Reaktionen in Gefäßen ermöglicht [116]. Auf metabolischer Grundlage konnte eine gesteigerte Sensitivität auf den Vasodilatator Adenosin nach regelmäßiger körperlicher Aktivität festgestellt werden [117].

Vielseitige Studien wurden außerdem durchgeführt, um den Einfluss von sportlicher Betätigung auf die sympathische Nervenaktivität zu klären. Cornelissen und Fagard belegten beispielsweise eine deutliche Senkung des Plasma-Noradrenalingehalts in Kombination mit einer Verringerung der Plasma-Reninaktivität [118]. Ebenso konnte eine Verringerung des Noradrenalin-Spillovers in der Niere nachgewiesen werden, welche in der Studie an normotensiven Probanden mit einem leichten Anstieg der RGL einherging [119]. Dies war in unseren Untersuchungen nur in der Tendenz feststellbar, jedoch wurden keine signifikanten Ergebnisse erzielt. Im Gegensatz dazu konnte das durchgeführte AT eine akute Vasokonstriktion während einer akuten Kurzzeitbelastung auf dem Laufband weitestgehend verhindern. Da wir wie bereits beschrieben nachweisen konnten, dass jene Reaktion auf sympathischer Grundlage basiert, liefern unsere Untersuchungen deutliche Hinweise für einen nerval veränderten Gefäßtonus nach regelmäßiger sportlicher Betätigung in der Niere.

4.4.3.3 Kardiale Veränderungen im herzinsuffizienten Zustand

Auch wenn viele Experten davon ausgehen, dass die positiven Effekte von regelmäßigem AT bei herzinsuffizienten Patienten vorrangig auf nicht-kardialen

Veränderungen fußen, so konnten doch auch Verbesserungen der Herzleistung durch sportliche Aktivität demonstriert werden. Beispielsweise konnten Hambrecht et al. zeigen, dass AT ein reverses linksventrikuläres Remodeling mit Reduktion der Kardiomegalie bewirken kann [41]. Bestätigende Ergebnisse wurden aus der ELVD-CHF (Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure)-Studie gewonnen [120].

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine Aktivierung der Phosphoinositid-3-Kinase (PI3K) einer der zugrunde liegenden Mechanismen des kardialen Remodelings darstellt [121]. Lenk et al. konnten einen anti-katabolischen Effekt von regelmäßigem AT im Stadium der CHI nachweisen. In ihren Experimenten war sportliche Betätigung in der Lage, die durch kardiale Schädigung hervorgerufene Steigerung der Myostatin-Expression auf Normalwerte abzusenken [122]. Jenes Protein hemmt das Muskelwachstum sowohl in der Skelettmuskulatur als auch im Myokard und führt somit bei einer verstärkten Expression zu einer anabolisch-katabolischen Imbalance.

Ein weiterer wichtiger Faktor bei der Entstehung der pathologischen Herzhypertrophie ist ein veränderter Calcium-Haushalt. In Experimenten an Hunden mit CHI durch induzierte Tachykardie wurden eine verminderte Proteinexpression von SERCA2a sowie eine gesteigerte Proteinexpression von Na^+ - Ca^{2+} -Austauschern gefunden. Beide konnten durch die konstante Durchführung eines Ausdauertrainingprogramms teilweise normalisiert werden [123]. Zusätzlich konnte eine verminderte Inaktivierung von SERCA2a durch körperliche Betätigung in insuffizienten Herzen nachgewiesen werden [105]. Jene Veränderungen tragen insgesamt zu einer verbesserten Kontraktilität der Kardiomyozyten bei.

Schließlich konnte am Herzen ein balancierteres neurohumorales Milieu nach AT gefunden werden. Xu et al. zeigten, dass Laufbandtraining zu einer Verminderung der mRNA-Expression des myokardialen ACE sowie der AT_1R -Expression führt [124]. Da Angiotensin II ein zentraler Mediator des zur Herzinsuffizienz führenden kardialen Remodelings ist, wurde somit verdeutlicht, dass sportliche Betätigung einen Einfluss auf die Entstehung einer Kardiomegalie hat. Die gleiche Studie belegte außerdem, dass

AT eine Reduktion der myokardialen Fibrose bedingt durch die Reduktion der Tissue Inhibitor Matrix Metalloproteinase (TIMP)-1-Expression hervorruft.

Aufgrund des Designs unserer Studie war es nicht möglich, Aussagen über Veränderungen der kardialen Funktion aus unseren Experimenten zu treffen. Hierfür wären weitere Untersuchungen mit einem gesonderten Protokoll sinnvoll. Ziel unserer Untersuchungen war es, renale Auswirkungen unabhängig kardialer Effekte aufzuzeigen.

4.4.3.4 Vaskuläre Veränderungen im herzinsuffizienten Zustand

Mehrere Studien lassen vermuten, dass weitreichende Effekte des AT bei CHI auf vaskuläre Veränderungen zurückgehen. Hambrecht et al. untersuchten beispielsweise die Auswirkungen von sportlicher Betätigung auf die endotheliale Dysfunktion im Rahmen von Messungen des Blutflusses in peripheren Arterien. Dabei wurde festgestellt, dass AT die basale endotheliale NO-Formation und somit die Leistungsfähigkeit von herzinsuffizienten Patienten erhöht [125]. In Patienten mit einem hohen Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse wurde eine Erniedrigung von asymmetrischen Dimethylarginin (ADMA)- und Myeloperoxidasespiegeln nach sportlicher Betätigung festgestellt [126]. Der kompetitive Inhibitor der endothelialen NO-Synthase sowie der ROS-Generator, welcher zur Inaktivierung des vorhandenen NO beiträgt, könnten auch bei an CHI Erkrankten einen wichtigen Bestandteil des Effektes von AT darstellen. Ennezat et al. konnten weiterhin Beweise liefern, dass physische Aktivität eine verstärkte Expression von Genen der Cu/Zn-Superoxiddismutase und Glutathion-Peroxidase bei herzinsuffizienten Patienten bewirkt [127].

Ein weiterer wichtiger Aspekt des AT ist die Mobilisierung von endothelialen Progenitorzellen aus dem Knochenmark [128]. Grundlegend hierfür ist die erhöhte endotheliale NO-Synthase (eNOS)-Aktivität, welche zu einer Aktivierung der Matrix-Metalloproteinase 9 führt [129]. Dies hat wiederum eine Freisetzung von endothelialen Progenitorzellen aus dem Knochenmark zur Folge [130].

Neben den genannten Faktoren verändert sich eine Reihe von Mediatoren, welche den Gefäßtonus beeinflussen. In Patienten mit NYHA-Stadium II oder III konnte eine

Reduktion der durch CHI erhöhten Level von Angiotensin II, Aldosteron, Arginin-Vasopressin sowie des ANP nach einem 16-wöchigen AT erzielt werden [131]. Zusätzlich konnte sportliche Betätigung in Experimenten eine Veränderung der muskulären sympathischen Nervenaktivität sowie der zirkulierenden Katecholaminlevel in Patienten bewirken [132][133]. Unser Labor konnte weiterhin eine reduzierte RSNA sowie verminderte Plasma-Angiotensin II-Spiegel nach regelmäßigem AT bei CHI nachweisen [45]. Mousa et al. zeigten, dass jene Verbesserung der RSNA mit einer vergrößerten Baroreflexsensitivität assoziiert ist [134], während Li et al. deutliche Beweise lieferten, dass AT die RSNA bei Kaninchen mit CHI durch die verbesserte periphere Chemoreflexfunktion beeinflusst [135].

Weiterhin scheinen erhöhte Endothelin 1-Konzentrationen zum veränderten Gefäßtonus bei Patienten mit CHI beizutragen [136]. So wurde gezeigt, dass während einer isometrischen Aktivität der Hände eine Endothelin 1-Ausschüttung bei herzinsuffizienten Patienten durch AT verhindert werden konnte [137]. Demnach könnte körperliches Training erhöhte Endothelin 1-Konzentrationen durch alltägliche physische Belastung bei Patienten mit CHI dauerhaft senken.

In dieser Studie konnten wir Effekte des ATs demonstrieren, welche auf verschiedenen Mechanismen basieren. Zum einen waren der RBF sowie die RGL in Ruhesituationen bei den herzinsuffizienten aktiven Tieren signifikant höher im Vergleich zur Gruppe ohne regelmäßige sportliche Betätigung. Vergleichend lassen sich hierzu die Resultate nach renaler DnX heranziehen. Obwohl sich die absoluten Werte des RBF im Zustand der CHI bei den trainierten und renal denervierten Kaninchen nicht signifikant unterschieden, so war der Abfall der Werte vom kardial gesunden Zustand jedoch deutlich stärker ausgeprägt bei den unilateral denervierten Tieren ($p < 0,05$). Ähnliches ergab sich bei der RGL. Daraus lässt sich spekulieren, dass weitere Mechanismen zu den positiven Effekten des AT beitragen, welche über Veränderungen der sympathischen Aktivität hinausgehen. In zusätzlichen Untersuchungen ist demnach zu klären, ob endotheliale Vorgänge oder veränderte zirkulierende Mediatoren vorzufinden sind.

Weiterhin konnten wir zeigen, dass Verbesserungen der akuten Vasokonstriktion bei herzinsuffizienten Tieren sehr wohl durch eine veränderte sympathische Aktivität zu

Stande kommen. Nach Blockade der α_1 -adrenergen Rezeptoren durch eine Bolus-Injektion von 0,3mg/kg Prazosin konnten keine Unterschiede im Verlauf des RBF sowie der RGL während akuter Kurzzeitstresssituationen zwischen untrainierten und trainierten Tieren mit CHI beobachtet werden. Dementsprechend lassen unsere Untersuchungen schlussfolgern, dass ein bedeutender Effekt des AT bei CHI α_1 -adrenerg vermittelt wird. Bestätigen konnten wir diese Ergebnisse durch die Analyse der Rezeptor-Expression, welche eine Downregulation bei regelmäßiger sportlicher Aktivität bei kardialer Dysfunktion verdeutlichte.

4.4.4 Von der Theorie zur Praxis

Die European Society of Cardiology empfiehlt allen Patienten mit stabiler CHI die Teilnahme an regelmäßiger sportlicher Betätigung unabhängig von der Ätiologie der Erkrankung, des NYHA-Stadiums, der EF und der bestehenden Medikation. (Evidenzklasse I, Empfehlungsgrad A) [138]. Kontraindikationen für körperliches Training wurden in einer Stellungnahme der Heart Failure Association und European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation wie folgt definiert [139]:

- Progressive Verschlechterung der Trainingstoleranz oder Dyspnoe im Ruhezustand in den vergangenen 3-5 Tagen
- Signifikante Ischämie während eines Trainings mit leichter Intensität (<2 METs, <50 W)
- Unkontrollierter Diabetes
- Frische Embolien
- Thrombophlebitis
- Neu aufgetretenes Vorhofflimmern oder -flattern

Am besten untersucht und gleichfalls am meisten empfohlen ist das aerobe AT, welches auch in dieser Studie angewandt wurde. Untersuchungen haben ergeben, dass die positiven Effekte der sportlichen Betätigung von der Dosierung abhängen [140]. Jedoch kann durch die uneinheitliche Studienlage nicht abschließend geklärt werden, wie oft und wie lange das AT durchgeführt werden muss, um Verbesserungen im kardiovaskulären Bereich zu erzielen. Bei untrainierten Patienten sollte das Prinzip „Start low and go slow“ angewandt werden mit dem Ziel, erst die Dauer der

Trainingseinheiten zu steigern und dann erst die Anzahl der Übungsphasen [139]. Ergebnisse aus der HF-ACTION-Studie haben ergeben, dass schlussendlich ein Minimum von 3 Trainingssessions pro Woche über mindestens 30 min angestrebt werden soll [100].

Kardiovaskuläre Veränderungen, welche durch gezieltes AT erreicht werden können, sind sehr dynamisch. So konnten Kemi et al. in ihrer Studie zeigen, dass durch sportliche Betätigung erlangte aerobe Fitness bereits nach 2 bis 4 Wochen nach Trainingsende wieder verloren geht [141]. Daher ist es wichtig, dass Patienten an ein strukturiertes AT-Programm bei überwachten Bedingungen herangeführt werden und schließlich eine Umstellung auf eine eigenständige Durchführung auf Grundlage des erlangten Wissens und der erlangten Techniken erfolgt [139].

Zahlreich vorhandene Angebote in Herzzentren und Rehakliniken sowie ambulanten Herzsportgruppen belegen, dass die Durchführung von regelmäßiger sportlicher Betätigung bei herzinsuffizienten Patienten weitreichend möglich und zudem erfolgsversprechend ist. Viele Untersuchungen belegen den kardiovaskulären Nutzen des AT und auch diese Studie konnte positive Auswirkungen im Rahmen des kardiorenenalen Syndroms aufzeigen. Auch wenn stets weitere Forschungen bezüglich der Effekte von sportlicher Betätigung angestrebt werden, so sind doch auch viele Aspekte bereits bekannt und geben Anlass dazu, regelmäßig geleitete sportliche Betätigung für viele Patienten als Teil einer Therapie zugänglich zu machen.

5 Zusammenfassung

Bisherige Studien belegen, dass regelmäßiges AT bei Patienten mit CHI bezüglich des Metabolismus sowie der Herz-Kreislauf-Funktion weitreichende Verbesserungen bewirkt. In diesen Untersuchungen wurde die Hypothese getestet, dass sportliche Aktivität verstärkte vasokonstriktorische Reaktionen auf Stressreize im Zustand der kardialen Dysfunktion verbessert. Mechanistisch wurde dabei spekuliert, dass die Veränderungen durch regelmäßiges AT α_1 -adrenerg vermittelt werden.

Die CHI wurde bei Kaninchen der Rasse „Weiße Neuseeländer“ durch eine chronisch induzierte Tachykardie induziert. Der RBF sowie die RGL wurden sowohl in Ruhesituationen als auch während zweier akuter Kurzzeitstressoren im untrainierten und trainierten Zustand ermittelt. Als akute sympatho-exzitatorische Stresssituationen wurden eine akute 5-minütige Belastung auf dem Laufband sowie eine akute 6-minütige Hypoxie gewählt. Um ursächliche Mechanismen zu untersuchen, wurden die Experimente auch bei unilateral denervierten Tieren sowie Kaninchen mit intaktem renalen Nervensystem nach Blockade der α_1 -adrenergen Rezeptoren mit Prazosin durchgeführt. Zusätzlich wurde der α_1 -Rezeptor-Gehalt der Gefäße im Nierenkortex im untrainierten und trainierten Zustand bei CHI verglichen.

Die untrainierten Tiere zeigten nach Induktion der CHI einen deutlich stärker ausgeprägten Blutflussabfall in Ruhesituationen in der Niere als die Kaninchen mit regelmäßigem AT. Des Weiteren wurde in der untrainierten Gruppe mit kardialer Dysfunktion eine wesentlich länger anhaltende renale Vasokonstriktion während beider akuten Kurzzeitbelastungen beobachtet im Vergleich zu den trainierten Tieren. Regelmäßiges AT vermochte die Blutflussverhältnisse in der Niere bei Kaninchen mit CHI auf das Niveau von herzgesunden Tieren zu verbessern. Die Blockade des α_1 -adrenergen Rezeptors reduzierte die Vasokonstriktion des renalen Gefäßbettes während der akuten Hypoxie deutlich; hingegen konnte die renale DnX einen Blutflussabfall vollständig verhindern. Unterschiede zwischen den untrainierten und trainierten Tieren mit CHI während der akuten Belastungen wurden durch die α_1 -adrenerge Blockade vollständig aufgehoben. Ebenso fand eine Downregulierung der α_1 -adrenergen Rezeptoren bei Tieren mit CHI nach regelmäßigem AT statt.

Insgesamt hat sich sportliche Aktivität als protektiv gegen verstärkte vasokonstriktorische Reaktionen im Zustand der CHI herausgestellt. Jene Veränderungen des renalen Blutflusses haben sich sowohl bei untrainierten als auch bei trainierten Tieren als sympathisch reguliert herausgestellt, wobei der α_1 -adrenerge Rezeptor nur teilweise mechanistisch relevant ist. Nichtsdestotrotz scheint dieser Rezeptor für die positiven Effekte des AT eine übergeordnete Rolle zu spielen.

6 Literaturverzeichnis

1. **Erdmann E.** Pathophysiology of heart failure. *Heart*. 1998;79:S3-S5.
2. **Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, Givert MM, Michael M, Katz SD, Klapholz M, Moser DK, Rogers JG, Starling RC, Stevenson WG, Tang WHW, Teerlink JR, Walsh MN.** HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail*. 2010;16:475–539.
3. **Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, Schmaltz AA, Erdmann E.** Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung e.V.* 2004.
4. **Gaggin HK, Januzzi JL, JR.** Biomarkers and diagnostics in heart failure. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832:2442–2450.
5. **Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M.** European Cardiovascular Disease Statistics. *European Heart Network and European Society of Cardiology*. 2012.
6. **Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB.** Heart Disease and Stroke Statistics--2012 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2012;125:e2.
7. **Ho KK, Pinsky JL, Kannel WB.** The Epidemiology of Heart Failure: The Framingham Study. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:6A-13A.
8. **McMurray JJ, Stewart S.** HEART FAILURE. Epidemiology, aetiology, and prognosis of heart failure. *Heart*. 2000;83:596-602.
9. **Figuroa MS, Peters JL.** Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care. *Respir Care*. 2006;51:403–412.
10. **Kannel WB, Ho KK, Thom T.** Changing epidemiological features of cardiac failure Changing epidemiological features of cardiac failure. *Br Heart J*. 1994;72:(Supplement):S3-9.
11. **Cowie MR, Wood DA, Coats AJS, Thompson SG, Poole-Wilson PA, Suresh V, Sutton GC.** Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. *Eur Heart J*. 1999;20:421–428.
12. **Senni M, Redfield MM.** Heart Failure With Preserved Systolic Function. A Different Natural History? *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1277–1282.
13. **Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, O'connor CM, Rich MW, Stevenson LW, Young J, Krumholz HM.** The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *J Card Fail*. 2002;8:136–141.
14. **Hillege HL, Girbes ARJ, Kam PJ de, Boomsma F, Zeeuw D de, Charlesworth A, Hampton JR, van Veldhuisen DJ.** Renal function, neurohormonal activation, and survival in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2000;102:203–210.

15. **Krumholz HM, Chen YT, Vaccarino V, Wang Y, Radford MJ, Bradford WD, Horwitz RI.** Correlates and impact on outcomes of worsening renal function in patients > or =65 years of age with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;85:1110–1113.
16. **Beddhu S, Allen-Brady K, Cheung AK, Horne BD, Bair T, Muhlestein JB, Anderson JL.** Impact of renal failure on the risk of myocardial infarction and death. *Kidney Int.* 2002;62:1776–1783.
17. **Ronco C, McCullough P, Anker SD, Anand I, Aspromonte N, Bagshaw SM, Bellomo R, Berl T, Bobek I, Cruz DN, Daliento L, Davenport A, Haapio M, Hillege H, House AA, Katz N, Maisel A, Mankad S, Zanco P, Mebazaa A, Palazzuoli A, Ronco F, Shaw A, Sheinfeld G, Soni S, Vescovo G, Zamperetti N, Ponikowski P.** Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative. *Eur Heart J.* 2010;31:703–711.
18. **Cruz DN, Bagshaw SM.** Heart-kidney interaction: epidemiology of cardiorenal syndromes. *Int J Nephrol.* 2010;2011:351291.
19. **Heywood JT, Fonarow GC, Costanzo MR, Mathur VS, Wigneswaran JR, Wynne J.** High prevalence of renal dysfunction and its impact on outcome in 118,465 patients hospitalized with acute decompensated heart failure: a report from the ADHERE database. *J Card Fail.* 2007;13:422–430.
20. **Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW.** The Prognostic Implications of Renal Insufficiency in Asymptomatic and Symptomatic Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35:681–689.
21. **McCullough PA.** Cardiorenal syndromes. *WJC.* 2011;3:1.
22. **Cannon PJ.** The kidney in heart failure. *N Engl J Med.* 1977;296:26–32.
23. **Judson WE, Hollander W, Hatcher JD, Halperin MH.** The effects of exercise on cardiovascular and renal function in cardiac patients with and without heart failure. *J Clin Invest.* 1955;34:1546–1558.
24. **Millard RW, Higgins CB, Franklin D, Vatner SF.** Regulation of the renal circulation during severe exercise in normal dogs and dogs with experimental heart failure. *Circ Res.* 1972;31:881–888.
25. **Schmitz JM, Graham RM, Sagalowsky A, Pettinger WA.** Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: biochemical and pharmacological correlations. *J Pharmacol Exp Ther.* 1981;219:400–406.
26. **DiBona GF, Sawin LL.** Role of neuropeptide Y in renal sympathetic vasoconstriction: studies in normal and congestive heart failure rats. *J Lab Clin Med.* 2001;138:119–129.
27. **Ding S, Qiu C, Hess P, Xi J, Clozel J, Clozel M.** Chronic endothelin receptor blockade prevents renal vasoconstriction and sodium retention in rats with chronic heart failure. *Cardiovasc Res.* 2002;53:963–970.
28. **The SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991;325:293–302.
29. **Ljungman S, Kjeksus J, Swedberg K.** Renal function in severe congestive heart failure during treatment with enalapril (the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study CONSENSUS Trial). *Am J Cardiol.* 1992;70:479–487.
30. **Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ.** Cardiovascular protection using beta-blockers: a critical review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:563–572.

31. **Bakris G, Hart P, Ritz E.** Beta blockers in the management of chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;70:1905–1913.
32. **Epstein M, Oster JR.** Beta blockers and renal function: a reappraisal. *J Clin Hypertens.* 1985;1:85–99.
33. **Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA.** Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med.* 2004;351:543–551.
34. **Koniari K, Nikolaou M, Paraskevaidis I, Parissis J.** Therapeutic Options for the Management of the Cardiorenal Syndrome. *Int J Nephrol.* 2011;2011:1–10.
35. **Weinfeld MS, Chertow GM, Stevenson LW.** Aggravated renal dysfunction during intensive therapy for advanced chronic heart failure. *Am Heart J.* 1999;138:285–290.
36. **Liu P.** Cardiorenal syndrome in heart failure: A cardiologist's perspective. *Can J Cardiol.* 2008;25:25B–29B.
37. **McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Kober L, Lip GYH, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Ronnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A, Bax JJ, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Tendera M, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S, Bonet LA, Avraamides P, Ben Lamin HA, Brignole M, Coca A, Cowburn P, Dargie H, Elliott P, Flachskampf FA, Guida GF, Hardman S, Iung B, Merkely B, Mueller C, Nanas JN, Nielsen OW, Orn S, Parissis JT, Ponikowski P.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2012;33:1787–1847.
38. **O'Connor CM.** Efficacy and Safety of Exercise Training in Patients With Chronic Heart Failure - HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *J Am Med Assoc.* 2009;301:1439.
39. **Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, Purcaro A.** Randomized, Controlled Trial of Long-Term Moderate Exercise Training in Chronic Heart Failure. Effects on Functional Capacity, Quality of Life, and Clinical Outcome. *Circulation.* 1999;99:1173–1182.
40. **Klocek M, Kubinyi A, Bacior B, Kawecka-Jaszcz K.** Effect of physical training on quality of life and oxygen consumption in patients with congestive heart failure. *Int J Cardiol.* 2005;103:323–329.
41. **Hambrecht R, Gielen S, Linke A, Fiehn E, Yu J, Walther C, Schoene N, Schuler G.** Effects of exercise training on left ventricular function and peripheral resistance in patients with chronic heart failure: A randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2000;283:3095–3101.
42. **Zucker IH, Patel KP, Schultz HD, Li Y, Wang W, Pliquet RU.** Exercise training and sympathetic regulation in experimental heart failure. *Exerc Sport Sci Rev.* 2004;32:107–111.
43. **Levine TB, Levine AB.** Regional blood flow supply and demand in heart failure. *Am Heart J.* 1990;120:1547–1551.

44. **Negrão CE, Middlekauff HR.** Exercise training in heart failure: reduction in angiotensin II, sympathetic nerve activity, and baroreflex control. *J Appl Physiol.* 2008;104:577–578.
45. **Liu J, Irvine S, Reid IA, Patel KP, Zucker IH.** Chronic exercise reduces sympathetic nerve activity in rabbits with pacing-induced heart failure: A role for angiotensin II. *Circulation.* 2000;102:1854–1862.
46. **Jendzjowsky NG, Delorey DS.** Short-term exercise training enhances functional sympatholysis through a nitric oxide-dependent mechanism. *J Physiol.* 2013;591:1535–1549.
47. **Wiegman DL, Harris PD, Joshua IG, Miller FN.** Decreased vascular sensitivity to norepinephrine following exercise training. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1981;51:282–287.
48. **Mortensen SP, Nyberg M, Gliemann L, Thaning P, Saltin B, Hellsten Y.** Exercise training modulates functional sympatholysis and alpha-adrenergic vasoconstrictor responsiveness in hypertensive and normotensive individuals. *J Physiol.* 2014;592:3063–3073.
49. **Kar S, Gao L, Zucker IH.** Exercise training normalizes ACE and ACE2 in the brain of rabbits with pacing-induced heart failure. *J Appl Physiol.* 2010;108:923–932.
50. **Clayton SC, Haack KK, Zucker IH.** Renal denervation modulates angiotensin receptor expression in the renal cortex of rabbits with chronic heart failure. *AJP: Renal Physiol.* 2011;300:F31–F39.
51. **Meerson FZ.** Compensatory hyperfunction of the heart and cardiac insufficiency. *Circ Res.* 1962;10:250–258.
52. **Gerdes A.** Cardiac myocyte remodeling in hypertrophy and progression to failure. *J Card Fail.* 2002;8:S264.
53. **Olivetti G, Abbi R, Quaini F, Kajstura J, Cheng W, Nitahara JA, Quaini E, Di Loreto C, Beltrami C, A. Krajewski S, Reed JC, Anversa P.** Apoptosis in the Failing Human Heart. *N Eng J Med.* 1997;336:1131–1141.
54. **Whipple GH, Sheffield LT, Woodman EG, Thoeophilis C, Friedman S.** Reversible congestive heart failure due to rapid stimulation of the normal heart. *Proc New Engl Cardiovasc Soc.* 1962;20:39–40.
55. **Anderson KR, Sutton MG, Lie JT.** Histopathological types of cardiac fibrosis in myocardial disease. *J Pathol.* 1979;128:79–85.
56. **Weber KT, Pick R, Silver MA, Moe GW, Janicki JS, Zucker IH, Armstrong PW.** Fibrillar collagen and remodeling of dilated canine left ventricle. *Circulation.* 1990;82:1387–1401.
57. **Huss JM, Kelly DP.** Mitochondrial energy metabolism in heart failure: a question of balance. *J. Clin. Invest.* 2005;115:547–555.
58. **Heyen JRR, Blasi ER, Nikula K, Rocha R, Daust HA, Friedrich G, van Vleet JF, Ciechi P de, McMahon EG, Rudolph AE.** Structural, functional, and molecular characterization of the SHHF model of heart failure. *AJP: Heart Circ Physiol.* 2002;283:H1775–84.
59. **Weinberg EO, Schoen FJ, George D, Kagaya Y, Douglas PS, Litwin SE, Schunkert H, Benedict CR, Lorell BH.** Angiotensin-converting enzyme inhibition prolongs survival and modifies the transition to heart failure in rats with pressure overload hypertrophy due to ascending aortic stenosis. *Circulation.* 1994;90:1410–1422.

60. **Moainie SL, Gorman JH 3rd, Guy TS, Bowen FW 3rd, Jackson BM, Plappert T, Narula N, St John-Sutton MG, Narula J, Edmunds LH Jr, Gorman RC.** An ovine model of postinfarction dilated cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg.* 2002;74:753–760.
61. **Arber S, Hunter JJ, Ross J, Hongo M, Sansig G, Borg J, Perriard J-C, Chien KR, Caroni P.** MLP-Deficient Mice Exhibit a Disruption of Cardiac Cytoarchitectural Organization, Dilated Cardiomyopathy, and Heart Failure. *Cell.* 1997;88:393–403.
62. **Kubota T, McTiernan CF, Frye CS, Slawson SE, Lemster BH, Koretsky AP, Demetris AJ, Feldman AM.** Dilated Cardiomyopathy in Transgenic Mice With Cardiac-Specific Overexpression of Tumor Necrosis Factor- α . *Circ Res.* 1997;81:627–635.
63. **Armstrong PW, Stopps TP, Ford SE, Bold AJ de.** Rapid ventricular pacing in the dog: pathophysiologic studies of heart failure. *Circulation.* 1986;74:1075–1084.
64. **Chow E, Woodard JC, Farrar DJ.** Rapid ventricular pacing in pigs: an experimental model of congestive heart failure. *AJP: Heart Circ Physiol.* 1990;258:H1603-H1605.
65. **Kar S, Gao L, Belatti DA, Curry PL, Zucker IH.** Central Angiotensin (1-7) Enhances Baroreflex Gain in Conscious Rabbits With Heart Failure. *Hypertension.* 2011;58:627–634.
66. **Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, Marco T de, Fonarow GC.** Clinical Presentation, Management, and In-Hospital Outcomes of Patients Admitted With Acute Decompensated Heart Failure With Preserved Systolic Function. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:76–84.
67. **Gill PS, Wilcox CS.** NADPH Oxidases in the Kidney. *Antioxid Redox Signal.* 2006;8:1597-1607.
68. **Bock JS, Gottlieb SS.** Cardiorenal Syndrome: New Perspectives. *Circulation.* 2010;121:2592–2600.
69. **Grieve DJ, Shah AJ.** Oxidative stress in heart failure. More than just damage. *Eur Heart J.* 2003;24:2161–2163.
70. **Tian N, Moore RS, Phillips WE, Lin L, Braddy S, Pryor JS, Stockstill RL, Hughson MD, Manning RD.** NADPH oxidase contributes to renal damage and dysfunction in Dahl salt-sensitive hypertension. *AJP: Regul Integr Comp Physiol.* 2008;295:R1858.
71. **Ruiz-Ortega M, Ruperez M, Lorenzo O, Esteban V, Blanco J, Mezzano S, Egido J.** Angiotensin II regulates the synthesis of proinflammatory cytokines and chemokines in the kidney. *Kidney Int Suppl.* 2002:S12-22.
72. **Boer RA de, Voors AA, Muntendam P, van Gilst WH, van Veldhuisen DJ.** Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:811–817.
73. **Yu L, Bao H, Self JL, Eaton DC, Helms MN.** Aldosterone-induced increases in superoxide production counters nitric oxide inhibition of epithelial Na channel activity in A6 distal nephron cells. *AJP: Renal Physiol.* 2007;293:F1666.
74. **Watson AMD, Hood SG, May CN.** Mechanisms of sympathetic activation in heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006;33:1269–1274.
75. **Gan X, Duan Y, Xiong X, Li P, Cui B, Gao X, Zhu G.** Inhibition of cardiac sympathetic afferent reflex and sympathetic activity by baroreceptor and vagal afferent inputs in chronic heart failure. *PLoS One.* 2011;6:e25784.

76. **Li Y, Wang W, Mayhan WG, Patel KP.** Angiotensin-mediated increase in renal sympathetic nerve discharge within the PVN: role of nitric oxide. *AJP: Regul Integr Comp Physiol.* 2006;290:R1035-43.
77. **Lal A, Veinot JP, Leenen FHH.** Critical role of CNS effects of aldosterone in cardiac remodeling post-myocardial infarction in rats. *Cardiovasc Res.* 2004;64:437-447.
78. **Reid IA.** Interactions between ANG II, sympathetic nervous system, and baroreceptor reflexes in regulation of blood pressure. *Am J Physiol.* 1992;262:E763-78.
79. **Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Sageman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB.** Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med.* 1982;307:205-211.
80. **Amin JK, Xiao L, Pimental DR, Pagano PJ, Singh K, Sawyer DB, Colucci WS.** Reactive oxygen species mediate alpha-adrenergic receptor-stimulated hypertrophy in adult rat ventricular myocytes. *J Mol Cell Cardiol.* 2001;33:131-139.
81. **Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY.** ABC of heart failure. Pathophysiology. *Br Med J.* 2000;320:167-170.
82. **Yoshimoto M.** Relationship between renal sympathetic nerve activity and renal blood flow during natural behavior in rats. *AJP: Regul Integr Comp Physiol.* 2004;286:R881.
83. **Middlekauff HR, Nitzsche EU, Hoh CK, Hamilton MA, Fonarow GC, Hage A, Moriguchi JD.** Exaggerated renal vasoconstriction during exercise in heart failure patients. *Circulation.* 2000;101:784-789.
84. **Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, Dyer F, Gomez M, Bennett D, Ticho B, Beckman E, Abraham WT.** BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation.* 2002;105:1348-1353.
85. **Winton FR.** The influence of venous pressure on the isolated mammalian kidney. *J Physiol.* 1931;72:49-61.
86. **Nohria A, Hasselblad V, Stebbins A, Pauly DF, Fonarow GC, Shah M, Yancy CW, Califf RM, Stevenson LW, Hill JA.** Cardiorenal Interactions. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1268-1274.
87. **O'Meara E.** Clinical Correlates and Consequences of Anemia in a Broad Spectrum of Patients With Heart Failure: Results of the Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Program. *Circulation.* 2006;113:986-994.
88. **Caps MT, Zierler RE, Polissar NL, Bergelin RO, Beach KW, Cantwell-Gab K, Casadei A, Davidson RC, Strandness DE Jr.** Risk of atrophy in kidneys with atherosclerotic renal artery stenosis. *Kidney Int.* 1998;53:735-742.
89. **Kilcozne MM, Schmidt DH, Cannon PJ.** Intrarenal Blood Flow in Congestive Heart Failure. *Circulation.* 1973;47:786-797.
90. **Cediel E, Vazquez-Cruz B, Navarro-Cid J, las Heras N de, Sanz-Rosa D, Cachofeiro V, Lahera V.** Role of endothelin-1 and thromboxane A2 in renal vasoconstriction induced by angiotensin II in diabetes and hypertension. *Kidney Int Suppl.* 2002:S2-7.

91. **Balat A, Buyukcelik M.** Urotensin-II: More Than a Mediator for Kidney. *Int J Nephrol.* 2012;249790.
92. **Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD.** Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1101–1106.
93. **Leonard BL, Malpas SC, Denton KM, Madden AC, Evans RG.** Differential control of intrarenal blood flow during reflex increases in sympathetic nerve activity. *AJP: Regul Integr Comp Physiol.* 2001;280:R62-8.
94. **Brummelen P, Jie K, Zwieten PA.** α -Adrenergic receptors in human blood vessels. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1986;21:33S-39S.
95. **Molinoff PB.** Alpha- and beta-adrenergic receptor subtypes properties, distribution and regulation. *Drugs.* 1984;28 Suppl 2:1–15.
96. **Bruno RM, Sudano I, Ghiadoni L, Masi L, Taddei S.** Interactions Between Sympathetic Nervous System and Endogenous Endothelin in Patients With Essential Hypertension. *Hypertension.* 2010;57:79–84.
97. **Gullner HG.** The interactions of prostaglandins with the sympathetic nervous system--a review. *J Auton Nerv Syst.* 1983;8:1–12.
98. **Lindenfeld J, Mann DL.** Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail.* 2010;16:475–510.
99. **Smart N, Marwick TH.** Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med.* 2004;116:693–706.
100. **Flynn KE.** Effects of Exercise Training on Health Status in Patients With Chronic Heart Failure: HF-ACTION Randomized Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;301:1451.
101. **Vantol B, Huijsmans R, Kroon D, Schothorst M, Kwakkel G.** Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: A meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:841–850.
102. **Gielen S, Schuler G, Adams V.** Cardiovascular Effects of Exercise Training: Molecular Mechanisms. *Circulation.* 2010;122:1221–1238.
103. **Lin Q, Lin R, Ji Q, Zhang J, Wang W, Yang L, Zhang K.** Effect of exercise training on renal function and renal aquaporin-2 expression in rats with chronic heart failure. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2011;38:179–185.
104. **Gao L, Wang W, Liu D, Zucker IH.** Exercise training normalizes sympathetic outflow by central antioxidant mechanisms in rabbits with pacing-induced chronic heart failure. *Circulation.* 2007;115:3095–3102.
105. **Kemi OJ, Ellingsen O, Ceci M, Grimaldi S, Smith GL, Condorelli G, Wisloff U.** Aerobic interval training enhances cardiomyocyte contractility and Ca^{2+} cycling by phosphorylation of CaMKII and Thr-17 of phospholamban. *J Mol Cell Cardiol.* 2007;43:354–361.
106. **Laursen PB, Francis GT, Abbiss CR, Newton MJ, Nosaka K.** Reliability of time-to-exhaustion versus time-trial running tests in runners. *Med Sci Sports Exerc.* 2007;39:1374–1379.

107. **Levy WC, Cerqueira MD, Harp GD, Johannessen KA, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR.** Effect of endurance exercise training on heart rate variability at rest in healthy young and older men. *Am J Cardiol.* 1998;82:1236–1241.
108. **Pluim BM, Zwinderman AH, van der Laarse A, van der Wall EE.** The Athlete's Heart. A Meta-Analysis of Cardiac Structure and Function. *Circulation.* 2000;101:336–344.
109. **Bernardo BC, Weeks KL, Pretorius L, McMullen JR.** Molecular distinction between physiological and pathological cardiac hypertrophy: experimental findings and therapeutic strategies. *Pharmacol Ther.* 2010;128:191–227.
110. **Maron BJ, Pelliccia A.** The Heart of Trained Athletes: Cardiac Remodeling and the Risks of Sports, Including Sudden Death. *Circulation.* 2006;114:1633–1644.
111. **Pelliccia A, Culasso F, Di Paolo FM, Maron BJ.** Physiologic left ventricular cavity dilatation in elite athletes. *Ann Intern Med.* 1999;130:23–31.
112. **Neri Serneri GG, Boddi M, Modesti PA, Cecioni I, Coppo M, Padeletti L, Michelucci A, Colella A, Galanti G.** Increased cardiac sympathetic activity and insulin-like growth factor-I formation are associated with physiological hypertrophy in athletes. *Circ Res.* 2001;89:977–982.
113. **Rinaldi B, Corbi G, Boccuti S, Filippelli W, Rengo G, Leosco D, Rossi F, Filippelli A, Ferrara N.** Exercise training affects age-induced changes in SOD and heat shock protein expression in rat heart. *Exp Gerontol.* 2006;41:764–770.
114. **Starnes JW, Barnes BD, Olsen ME.** Exercise training decreases rat heart mitochondria free radical generation but does not prevent Ca²⁺-induced dysfunction. *J Appl Physiol.* 2007;102:1793–1798.
115. **Durrant JR, Seals DR, Connell ML, Russell MJ, Lawson BR, Folian BJ, Donato AJ, Lesniewski LA.** Voluntary wheel running restores endothelial function in conduit arteries of old mice: direct evidence for reduced oxidative stress, increased superoxide dismutase activity and down-regulation of NADPH oxidase. *J Physiol.* 2009;587:3271–3285.
116. **Muller JM, Myers PR, Laughlin MH.** Exercise training alters myogenic responses in porcine coronary resistance arteries. *J Appl Physiol.* 1993;75:2677–2682.
117. **Laughlin MH, Overholser KA, Bhatte MJ.** Exercise training increases coronary transport reserve in miniature swine. *J Appl Physiol.* 1989;67:1140–1149.
118. **Cornelissen VA, Fagard RH.** Effects of endurance training on blood pressure, blood pressure-regulating mechanisms, and cardiovascular risk factors. *Hypertension.* 2005;46:667–675.
119. **Meredith IT, Friberg P, Jennings GL, Dewar EM, Fazio VA, Lambert GW, Esler MD.** Exercise training lowers resting renal but not cardiac sympathetic activity in humans. *Hypertension.* 1991;18:575–582.
120. **Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, Tavazzi L.** Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation.* 2003;108:554–559.
121. **McMullen JR, Amirahmadi F, Woodcock EA, Schinke-Braun M, Bouwman RD, Hewitt KA, Mollica JP, Zhang L, Zhang Y, Shioi T, Buerger A, Izumo S, Jay PY, Jennings GL.** Protective

- effects of exercise and phosphoinositide 3-kinase(p110alpha) signaling in dilated and hypertrophic cardiomyopathy. *Proc Natl Acad Sci*. 2007;104:612–617.
122. **Lenk K, Schur R, Linke A, Erbs S, Matsumoto Y, Adams V, Schuler G.** Impact of exercise training on myostatin expression in the myocardium and skeletal muscle in a chronic heart failure model. *Eur J Heart Fail*. 2009;11:342–348.
123. **Lu L, Mei DF, Gu A, Wang S, Lentzner B, Gutstein DE, Zwas D, Homma S, Yi G, Wang J.** Exercise training normalizes altered calcium-handling proteins during development of heart failure. *J Appl Physiol*. 2002;92:1524–1530.
124. **Xu X, Wan WPA, Li J, Lao S, Wilson B, Erikson J, Zhang J.** Effects of exercise training on cardiac function and myocardial remodeling in post myocardial infarction rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2008;44:114–122.
125. **Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G.** Regular Physical Exercise Corrects Endothelial Dysfunction and Improves Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation*. 1998;98:2709–2715.
126. **Richter B, Niessner A, Penka M, Grdic M, Steiner S, Strasser B, Ziegler S, Zorn G, Maurer G, Simeon-Rudolf V, Wojta J, Huber K.** Endurance training reduces circulating asymmetric dimethylarginine and myeloperoxidase levels in persons at risk of coronary events. *Thromb Haemost*. 2005;94:1306–1311.
127. **Ennezat PV, Malendowicz SL, Testa M, Colombo PC, Cohen-Solal A, Evans T, LeJemtel TH.** Physical training in patients with chronic heart failure enhances the expression of genes encoding antioxidative enzymes. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:194–198.
128. **Sarto P, Balducci E, Balconi G, Fiordaliso F, Merlo L, Tuzzato G, Pappagallo GL, Frigato N, Zanoeco A, Forestieri C, Azzarello G, Mazzucco A, Valenti MT, Alborino F, Noventa D, Vinante O, Pascotto P, Sartore S, Dejana E, Latini R.** Effects of exercise training on endothelial progenitor cells in patients with chronic heart failure. *J Card Fail*. 2007;13:701–708.
129. **Iwakura A, Shastry S, Luedemann C, Hamada H, Kawamoto A, Kishore R, Zhu Y, Qin G, Silver M, Thorne T, Eaton L, Masuda H, Asahara T, Losordo DW.** Estradiol enhances recovery after myocardial infarction by augmenting incorporation of bone marrow-derived endothelial progenitor cells into sites of ischemia-induced neovascularization via endothelial nitric oxide synthase-mediated activation of matrix metalloproteinase-9. *Circulation*. 2006;113:1605–1614.
130. **Heissig B, Hattori K, Dias S, Friedrich M, Ferris B, Hackett NR, Crystal RG, Besmer P, Lyden D, Moore MAS, Werb Z, Rafii S.** Recruitment of stem and progenitor cells from the bone marrow niche requires MMP-9 mediated release of kit-ligand. *Cell*. 2002;109:625–637.
131. **Braith R, Welsch M, Feigenbaum M, Kluess H, Pepine C.** Neuroendocrine Activation in Heart Failure Is Modified by Endurance Exercise Training. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:1170–1175.
132. **Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MUP, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto ACP, Krieger EM, Negrão CE.** The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:854–860.

133. **Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, Barstow TJ, Purcaro A.** Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1995;26:975–982.
134. **Mousa TM, Liu D, Cornish KG, Zucker IH.** Exercise training enhances baroreflex sensitivity by an angiotensin II-dependent mechanism in chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2008;104:616–624.
135. **Li Y, Ding Y, Agnew C, Schultz HD.** Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol.* 2008;105:782–790.
136. **Kiowski W, Sutsch G, Hunziker P, Muller P, Kim J, Oechslin E, Schmitt R, Jones R, Bertel O.** Evidence for endothelin-1-mediated vasoconstriction in severe chronic heart failure. *Lancet.* 1995;346:732–736.
137. **Mangieri E, Tanzili G, Barilla F, Ciavolella M, Serafini G, Nardi M, Mangiaracina F, Scibilia G, Dell'Italia M, Campa P.** Isometric Handgrip Exercise Increases Endothelin-1 Plasma Levels in Patients With Chronic Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol.* 1997;79:1261–1263.
138. **Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K, Vahanian A, Camm J, Caterina R de, Dean V, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Auricchio A, Bax J, Bohm M, Corra U, Della Bella P, Elliott PM, Follath F, Gheorghiade M, Hasin Y, Hernborg A, Jaarsma T, Komajda M, Kornowski R, Piepoli M, Prendergast B, Tavazzi L, Vachiery J, Verheugt FWA, Zannad F.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J.* 2008;29:2388–2442.
139. **Piepoli MF, Conraads V, Corra U, Dickstein K, Francis DP, Jaarsma T, McMurray J, Pieske B, Piotrowicz E, Schmid J, Anker SD, Solal AC, Filippatos GS, Hoes AW, Gielen S, Giannuzzi P, Ponikowski PP.** Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fai.* 2011;13:347–357.
140. **Davies EJ, Moxham T, Rees K, Singh S, Coats AJS, Ebrahim S, Lough F, Taylor RS.** Exercise based rehabilitation for heart failure. In: *Exercise based rehabilitation for heart failure.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 1996.
141. **Kemi OJ, Haram PM, Wisloff U, Ellingsen O.** Aerobic fitness is associated with cardiomyocyte contractile capacity and endothelial function in exercise training and detraining. *Circulation.* 2004;109:2897–2904.

7 Thesen

- Das Modell der chronisch induzierten Tachykardie zur Induktion einer chronischen Herzinsuffizienz wurde bereits mehrfach in Studien angewandt und hat sich auch in unseren Untersuchungen als geeignete Methode herausgestellt.
- Ein wesentlicher Pathomechanismus bei der Entstehung von chronischer Niereninsuffizienz bei kardialer Dysfunktion stellt der veränderte renale Blutfluss in Ruhesituationen dar. Dieser ist teilweise – jedoch nicht vollständig – auf eine gesteigerte renale sympathische Nervenaktivität zurückzuführen.
- Zusätzlich lässt sich eine verstärkte Vasokonstriktion während akuter sportlicher Betätigung bzw. hypoxischen Atemgasverhältnissen bei herzinsuffizienten Tieren nachweisen. Diese vasokonstriktorische Reaktion scheint vollständig auf einer gesteigerten renalen sympathischen Nervenaktivität zu fußen.
- Die akute Vasokonstriktion des renalen Gefäßbettes durch sympathische Aktivierung verläuft weitestgehend, jedoch nicht ausschließlich, über den α_1 -adrenergen Rezeptor.
- Zahlreiche Studien belegen gesundheitsfördernde Effekte von regelmäßigem Ausdauertraining bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Auswirkungen konnten unter anderem auf den Metabolismus sowie das Herz-Kreislauf-System eruiert werden.
- Neben einem reversen kardialen Remodeling sind bislang die weitreichendsten Veränderungen auf vaskulärer Ebene in verschiedenen Organen beschrieben worden.
- Regelmäßiges Ausdauertraining kann den im Zustand der chronischen Herzinsuffizienz verminderten renalen Blutfluss deutlich erhöhen. Grundlage hierfür scheinen ein verminderter sympathischer Gefäßtonus sowie vermutlich endotheliale Vorgänge zu sein. Die Mediatoren hierfür sollten in weiteren Untersuchungen ermittelt werden.
- Ebenso verändert sportliche Aktivität die bei kardialer Dysfunktion deutlich ausgeprägte renale Vasokonstriktion während akuter Stresssituationen. Dieser Blutfluss erhaltende Effekt läuft α_1 -adrenerg vermittelt ab.
- Zusätzlich bewirkt regelmäßiges Ausdauertraining eine Downregulierung des α_{1A} -adrenergen Rezeptors im Gefäßsystem des Nierenkortex bei CHI.

-
- Sportliche Aktivität kann somit unter anderem über Einflüsse auf die Durchblutung der Entwicklung bzw. dem Voranschreiten einer chronischen Niereninsuffizienz im Zustand der kardialen Dysfunktion entgegenwirken.
 - Soweit keine Kontraindikationen insbesondere im Hinblick auf neu aufgetretene Krankheitserscheinungen vorliegen, sollte allen Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz der Zugang zu einem strukturierten Ausdauertrainingsprogramm ermöglicht werden.

8 Anhang

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre, dass ich die eingereichte Dissertation selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich und inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Rostock, den 15.01.2015

Carolin Pügge